

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年10月12日 (12.10.2006)

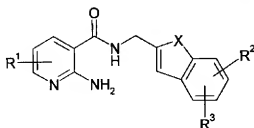
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/106711 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/12 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/306422
- (22) 国際出願日: 2006年3月29日 (29.03.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-098255 2005年3月30日 (30.03.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (Eisai R & D Management Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川四丁目6番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中本 和孝 (NAKAMOTO, Kazutaka) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 井上 諭 (INOUE, Satoshi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 田中 圭悟 (TANAKA, Keigo) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 羽田 融 (HANEDA, Toru)
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANTIFUNGAL AGENT CONTAINING PYRIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ビリジン誘導体を含有する抗真菌剤



(I)

(57) Abstract: It is intended to provide an antifungal agent which has an excellent antifungal effect and is also excellent in physical properties, safety and metabolic stability. Namely, a compound represented by the following general formula and an antifungal agent containing this compound: (I) wherein X represents oxygen, sulfur or -NH-; R¹ represents hydrogen, halogen, cyano, amino or a substituent; and R² and R³ independently represent each hydrogen, halogen, hydroxyl or a substituent, excluding the case where R² and R³

are both hydrogen atoms.

(57) 要約: 本発明は、優れた抗真菌作用を有し、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れた抗真菌剤を提供する。本発明によれば、(I) [式中、式中、Xは、酸素原子、硫黄原子または-NH-を意味し; R¹は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、または置換基を意味し; R²およびR³は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、または置換基を意味する。ただし、R²およびR³が同時に水素原子である場合を除く。] で表される化合物および該化合物を含有する抗真菌剤を開示する。

WO 2006/106711 A1

明 細 書

ピリジン誘導体を含有する抗真菌剤

技術分野

[0001] 本発明は、ピリジン誘導体を含有する新規な抗真菌剤に関する。

背景技術

[0002] 近年、高度な化学療法等による免疫機能の低下した患者や高齢者が増加しているため、日和見感染の対策は益々重要性を増してきている。異なる弱毒菌による日和見感染が次々と起こっている事実が示すように、患者の抵抗力が低下するような基礎疾患がある限り感染症の問題は後を絶たない。従って、近い将来確実に訪れる高齢化社会においては、耐性菌の問題を含めた新たな感染症対策が重要な課題の一つとなることが見込まれている。

[0003] 抗真菌剤の分野では、従来、例えば深在性の真菌症の治療にはポリエン系のアムホテリシンBやアゾール系のフルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール等が開発されてきた。すでに上市されている既存薬には類似したメカニズムの薬剤が多く、現在ではアゾール耐性菌等の出現が問題となっている。

[0004] 近年、新規メカニズムの1, 3- β -グルカン合成酵素阻害剤として天然物由来の環状ヘキサペプチド型のカスポファンジンやミカファンジン等が開発されてきているが、これらの薬剤には注射剤しかないことから、抗真菌剤としてはまだ充分ではない。

[0005] このように既存の抗真菌剤では充分とはいえない状況にあり、新規なメカニズムに基づく安全性の高い薬剤の開発が切望されている。

[0006] かかる新規なメカニズムに基づく抗真菌剤に関する先行技術として、特許文献1がある。特許文献1には、GPI (glycosylphosphatidylinositol) アンカー蛋白質の細胞壁への輸送過程を阻害することで細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示すピリジン誘導体が記載されている。しかしながら、特許文献1に開示されている化合物群は2-ベンジルピリジンを共通構造として有しており、本発明に係る化合物とは構造上明

らかに異なっている。さらに、特許文献1に開示されている化合物群はin vitroにおいて活性を示すものの、体内で容易に代謝を受ける等の問題点を抱えている。

[0007] ところで、本発明に係るピリジン誘導体(I)に構造上最も近似する先行技術として、特許文献2ないし8がある。特許文献2には、農薬とくに殺虫剤、ダニ駆除剤または線虫撲滅剤としての効果を有するN-(4-ピリジル)カルボキサミド誘導体が記載されており、特許文献3ないし6には、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害作用を有する2-アリアルオキシニコチンアミド誘導体が記載されており、特許文献7には、カンナビノイド受容体調節作用を有する6-(アリアルアミノ)ニコチンアミド誘導体が記載されており、特許文献8には、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体阻害作用を有する6-(アリアルオキシ)ニコチンアミド誘導体が記載されている。しかしながら、特許文献2ないし8には、本発明に係る化合物は記載されておらず、また、特許文献2ないし8に開示された化合物の、ヒト真菌症において一般的な菌種であるカンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス等に対する抗真菌作用は一切開示されていない。

[0008] 特許文献1:国際公開第02/04626号パンフレット

特許文献2:米国特許第5852042号明細書

特許文献3:欧州特許出願公開第1229034号明細書

特許文献4:国際公開第02/060875号パンフレット

特許文献5:国際公開第02/060896号パンフレット

特許文献6:国際公開第03/068232号パンフレット

特許文献7:国際公開第2004/029027号パンフレット

特許文献8:国際公開第2004/000813号パンフレット

発明の開示

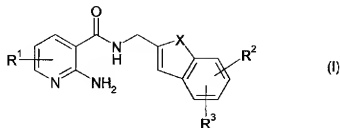
発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の目的は、従来の抗真菌剤にはない優れた抗真菌作用を有し、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れた抗真菌剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記式(I)

[0011] [化1]

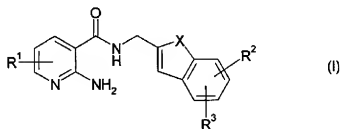


[0012] で表される、アミドメチレンをリンカーとして2-アミノピリジン環および二環式複素環式基が結合していることを化学構造上の特徴とする新規なピリジン誘導体を合成することに成功し、これらの化合物が優れた抗真菌作用を有することを見出し、本発明を完成した。

[0013] すなわち、本発明は

[1]: 下式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[0014] [化2]



[0015] [式中、Xは、酸素原子、硫黄原子または-NH-を意味し、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、または置換基群aより選択される任意の基を意味し、

R²およびR³は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、または置換基群cより選択される任意の基を意味する。ただし、R²およびR³が同時に水素原子である場合を除く。

(置換基群a)

C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₆ アルケニルオキシ基、C₂₋₆ アルキニルオキシ基、C₃₋₈ シクロアルコキシ基、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆

アルキルチオ基、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキルチオ基、モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ基、モノ-C₂₋₆ アルケニルアミノ基、モノ-C₂₋₆ アルキニルアミノ基、モノ-C₃₋₈ シクロアルキルアミノ基、モノ-C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ基、C₁₋₆ アルキルカルボニル基、およびC₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル基
ただし、置換基群aに記載の各基は、以下の置換基群bより選択される任意の基を1ないし3個有していてもよい。

(置換基群b)

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、C₁₋₆ アルキル基、C₆₋₁₀ アリール基、5～10員ヘテロ環式基、C₁₋₆ アルコキシ基、およびアミノスルホン基

(置換基群c)

C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキル基、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルキル基、5～10員ヘテロ環C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₆ アルケニルオキシ基、C₂₋₆ アルキニルオキシ基、C₆₋₁₀ アリールオキシ基、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルコキシ基、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルコキシ基、C₆₋₁₀ アリールオキシC₁₋₆ アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルコキシ基、モノ-C₆₋₁₀ アリールアミノ基、モノ-C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルキルアミノ基、C₆₋₁₀ アリールオキシC₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル基、および5～10員ヘテロ環オキシC₁₋₆ アルキル基

ただし、置換基群cに記載の各基は、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基およびC₁₋₆ アルコキシ基からなる群から選ばれる基を1ないし3個有していてもよい。]

[0016] [2]: R¹が水素原子、アミノ基、またはC₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル基である[1]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[0017] [3]: R¹が水素原子、アミノ基、またはメキシメチル基である[1]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[0018] [4]: R²およびR³が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、または置換基群c-1より選択される任意の基である[1]ないし[3]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[(置換基群c-1)

C₁₋₆ アルキル基、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₆ アルケニルオキシ基、C₂₋₆ アルキニルオキシ基、C₆₋₁₀ アリールオキシ基、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルコキシ基、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルコキシ基、C₆₋₁₀ アリールオキシC₁₋₆ アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルコキシ基、およびC₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル基

ただし、置換基群c-1に記載の各基は、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基およびC₁₋₆ アルコキシ基からなる群から選ばれる基を1ないし3個有していてもよい。]

[0019] [5]: R²およびR³が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、または置換基群c-2より選択される任意の基である[1]ないし[3]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

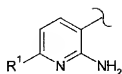
[(置換基群c-2)

ブチル基、ベンジル基、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソブトキシ基、4-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、アリルオキシ基、3-メチルブト-2-エニルオキシ基、ブト-2-エニルオキシ基、プロブ-2-イニルオキシ基、ブト-2-イニルオキシ基、フェノキシ基、シクロプロピルメキシ基、フェノキシエトキシ基、ベンジルオキシ基、2-フルオロベンジルオキシ基、3-フルオロベンジルオキシ基、4-フルオロベンジルオキシ基、2-クロロベンジルオキシ基、テトラヒドロピラン-2-イルメキシ基、2-ピリジルメキシ基、3-ピリジルメキシ基、4-ピリジルメキシ基、メキシエトキシ基、エトキシエトキシ基、メキシメチル基、およびエトキシメチル基]

[0020] [6]: R²およびR³のいずれか一方のみが水素原子である[4]または[5]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[0021] [7]: R¹の結合位置が下式(II)の部分構造で表される位置である[1]ないし[6]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

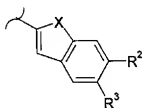
[0022] [化3]



(III)

[0023] [8]: R²およびR³の結合位置が下式(III)の部分構造で表される位置である[1]ないし[7]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[0024] [化4]

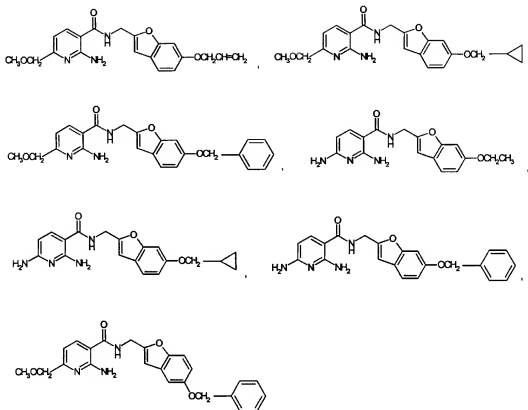


(III')

[0025] [9]: Xが酸素原子である[1]ないし[8]に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[0026] [10]: 以下の化合物からなる群から選ばれる一の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[0027] [化5]



- [0028] [11]: [1]ないし[10]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物;
- [0029] [12]: [1]ないし[10]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬;
- [0030] [13]: [1]ないし[10]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗真菌剤;
- [0031] [14]: [1]ないし[10]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を予防および／または治療する方法;
- [0032] [15]: 抗真菌剤の製造のための[1]ないし[10]のいずれか1に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用を提供するものである。
- 発明の効果

- [0033] 本発明に係るビリジン誘導体(I)もしくはその塩またはそれらの水和物は、1)細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示し、さらに、2)物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防または治療剤として極めて有用である。

発明を実施するための最良の形態

- [0034] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。
- [0035] 本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生じ得るすべての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの単一の結晶形であっても二以上の結晶形からなる混合物であってもよい。そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物等の溶媒和物が含まれる。
- [0036] また、本発明に係る化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生じる化合物(いわゆる代謝物)、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係る化合物を生成する化合物(いわゆるプロドラッグ)も本発明の範囲に包含される。
- [0037] 本明細書において使用する「C₁₋₆ アルキル基」とは、炭素数1~6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-

ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等である。

[0038] 本明細書において使用する「C₂₋₆ アルケニル基」とは、二重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくはエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基等である。

[0039] 本明細書において使用する「C₂₋₆ アルキニル基」とは、三重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等である。

[0040] 本明細書において使用する「C₃₋₈ シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。

[0041] 本明細書において使用する「C₁₋₆ アルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」

の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられ、好ましくはメキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等である。

- [0042] 本明細書において使用する「C₁₋₆アルキルチオ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基等である。

- [0043] 本明細書において使用する「C₁₋₆ アルキルカルボニル基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。
- [0044] 本明細書において使用する「C₂₋₆ アルケニルオキシ基」とは、前記定義「C₂₋₆ アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エテニルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基、ヘキサジエニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基等である。
- [0045] 本明細書において使用する「C₂₋₆ アルキニルオキシ基」とは、前記定義「C₂₋₆ アルキニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、ヘキサジエニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基等である。
- [0046] 本明細書において使用する「C₃₋₈ シクロアルコキシ基」とは、前記定義「C₃₋₈ シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロボキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロボキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等である。
- [0047] 本明細書中において使用する「C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C₃₋₈ シクロアルキル基」で置換

した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。

[0048] 本明細書中において使用する「C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C₃₋₈ シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、シクロプロピルエトキシ基、シクロブチルエトキシ基、シクロペンチルエトキシ基、シクロヘキシルエトキシ基等が挙げられる。

[0049] 本明細書中において使用する「C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキルチオ基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C₃₋₈ シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基、シクロプロピルエチルチオ基、シクロブチルエチルチオ基、シクロペンチルエチルチオ基、シクロヘキシルエチルチオ基等が挙げられる。

[0050] 本明細書において使用する「C₆₋₁₀ アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等である。

[0051] 本明細書において使用する「C₆₋₁₀ アリールオキシ基」とは、前記定義の「C₆₋₁₀ アリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはフェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等である。

[0052] 本明細書中において使用する「C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C₆₋₁₀ アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル

基、フェネチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、3-フェニル-1-プロピル基等が挙げられる。

[0053] 本明細書中において使用する「 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{6-10} アリールオキシ基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フェノキシメチル基、1-ナフチルオキシメチル基、2-ナフチルオキシメチル基、インデニルオキシメチル基、アズレニルオキシメチル基、ヘプタレニルオキシメチル基等が挙げられ、好ましくはフェノキシメチル基、1-ナフチルオキシメチル基、2-ナフチルオキシメチル基等である。

[0054] 本明細書中において使用する「 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{1-6} アルコキシ基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、メキシメチル基、エトキシメチル基、*n*-プロポキシメチル基、メキシエチル基、エトキシエチル基等が挙げられる。

[0055] 本明細書中において使用する「 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{1-6} アルコキシ基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、メキシメキシ基、エトキシメキシ基、*n*-プロポキシメキシ基、メキシエトキシ基、エトキシエトキシ基、メキシプロポキシ基等が挙げられる。

[0056] 本明細書中において使用する「 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{6-10} アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメキシ基、2-ナフチルメキシ基、フェネチルオキシ基、1-ナフチルエトキシ基、2-ナフチルエトキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基等が挙げられる。

[0057] 本明細書中において使用する「 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{6-10} アリールオキシ基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フェノキシメキシ基、1-ナフチルオキシメキシ基、2-ナフチルオキシメキシ基、フェノキシエトキシ基、1-ナフチルオキシエトキシ基、2-ナフチルオキシエトキシ基、3-フェノキシ-1-プロポキシ基等が挙げられる。

[0058] 本明細書中において使用する「モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、*sec*-ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルプロピルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基等が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基等である。

[0059] 本明細書中において使用する「モノ- C_{2-6} アルケニルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 C_{2-6} アルケニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エテニルアミノ基、1-プロペニルアミノ基、2-プロペニルアミノ基、1-ブテニルアミノ基、2-ブテニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-メチル-1-プロペニルアミノ基、ペンテニルアミノ基、3-メチル-2-ブテニルアミノ基、ヘキセニルアミノ基、ヘキサジエニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエテニルアミノ基、1-プロペニルアミノ基、2-プロペニルアミノ基、1-ブテニルアミノ基、2-ブテニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-メチル-1-プロペニルアミノ基、3-メチル-2-ブテニルアミノ基等である。

[0060] 本明細書中において使用する「モノ- C_{2-6} アルキニルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 C_{2-6} アルキニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エチニルアミノ基、1-プロビニルアミノ基、2-プロビニルアミノ基、1-ブチ

ニルアミノ基、2-ブチルアミノ基、3-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ヘキサジニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエチルアミノ基、1-プロピルアミノ基、2-プロピルアミノ基、1-ブチルアミノ基、2-ブチルアミノ基、3-ブチルアミノ基等である。

[0061] 本明細書中において使用する「モノ-C₃₋₈ シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C₃₋₈ シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等である。

[0062] 本明細書中において使用する「モノ-C₆₋₁₀ アリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C₆₋₁₀ アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基、インデンリルアミノ基、アズレニルアミノ基、ヘプタレニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはフェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基等である。

[0063] 本明細書中において使用する「モノ-C₃₋₈ シクロアルキル-C₁₋₆ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C₃₋₈ シクロアルキル-C₁₋₆ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、シクロプロピルエチルアミノ基、シクロブチルエチルアミノ基、シクロペンチルエチルアミノ基、シクロヘキシルエチルアミノ基等が挙げられる。

[0064] 本明細書中において使用する「モノ-C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₆ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₆ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルアミノ基、1-ナフチルメチルアミノ基、2-ナフチルメチルアミノ基、フェネチルアミノ基、1-ナフチルエチルアミノ基、2-ナフチルエチルアミノ基等が挙げられる。

[0065] 本明細書中において使用する「ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」で置換した

基を意味し、具体的には例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ-n-プロピルアミノ基、N, N-ジ-イソプロピルアミノ基、N, N-ジ-n-ブチルアミノ基、N, N-ジ-イソブチルアミノ基、N, N-ジ-sec-ブチルアミノ基、N, N-ジ-tert-ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-n-プロピル-N-メチルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルアミノ基、N-イソブチル-N-メチルアミノ基、N-sec-ブチル-N-メチルアミノ基、N-tert-ブチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基等である。

- [0066] 本明細書において使用する「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子または臭素原子である。
- [0067] 本明細書において使用する「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。
- [0068] 本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環式基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族または非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。芳香族の「5～10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、フリル基(例えば2-フリル基、3-フリル基等)、チエニル基(例えば2-チエニル基、3-チエニル基等)、ピロリル基(例えば1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基等)、ピリジル基(例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等)、ピラジニル基、ピリダジニル基(例えば3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基等)、ピリミジニル基(例えば2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基等)、トリアゾリル基(例えば1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基等)、テトラゾリル基(例えば1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基等)、チアゾリル基(例えば2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基等)、ピラゾリル基(例えば3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基等)、オキサゾリル基(例えば2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基等)、イソオキサゾリル基(例えば3-イソオキサゾリル基、4-

インオキサゾリル基、5-インオキサゾリル基等)、インチアゾリル基(例えば3-インチアゾリル基、4-インチアゾリル基、5-インチアゾリル基等)、キノリル基(例えば5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基等)、インキノリル基(例えば5-インキノリル基、6-インキノリル基、7-インキノリル基、8-インキノリル基等)、ナフチリジニル基(例えば[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、[1, 5]ナフチリジン-3-イル基、[1, 8]ナフチリジン-2-イル基、[1, 8]ナフチリジン-3-イル基等)、キノキサリニル基(例えば5-キノキサリニル基、6-キノキサリニル基、7-キノキサリニル基、8-キノキサリニル基等)、シンノリニル基(例えば5-シンノリニル基、6-シンノリニル基、7-シンノリニル基、8-シンノリニル基等)、キナゾリニル基(例えば4-キナゾリニル基、5-キナゾリニル基、6-キナゾリニル基、7-キナゾリニル基、8-キナゾリニル基等)、イミダゾピリジニル基(例えばイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基等)、ベンゾチアゾリル基(例えばベンゾチアゾール-4-イル基、ベンゾチアゾール-5-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ベンゾチアゾール-7-イル基等)、ベンゾオキサゾリル基(例えばベンゾオキサゾール-4-イル基、ベンゾオキサゾール-5-イル基、ベンゾオキサゾール-6-イル基、ベンゾオキサゾール-7-イル基等)、ベンゾイミダゾリル基(例えばベンゾイミダゾール-4-イル基、ベンゾイミダゾール-5-イル基、ベンゾイミダゾール-6-イル基、ベンゾイミダゾール-7-イル基等)、インドリル基(例えばインドール-4-イル基、インドール-5-イル基、インドール-6-イル基、インドール-7-イル基等)、ピロピリジニル基(例えば1H-ピロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ピロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基等)、チエノピリジニル基(例えばチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基等)、フロピリジニル基(例えばフロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、フロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基等)、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジアゾリル基(例えばベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イル基等)、ベンゾオキサジアゾリル基(例えばベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-5-イル基等)、ピリドピリミジニル基(例えばピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基等)、ベンゾフリル基(例えばベンゾフラン-4-イル基、ベンゾフラン-5-イル基、ベンゾフラン-6-イル基、ベンゾフラン-7-イル基等)、ベンゾチエニル基(例えばベンゾチオフェン-4-イ

ル基、ベンゾチオフェン-5-イル基、ベンゾチオフェン-6-イル基、ベンゾチオフェン-7-イル基等)、ベンゾ[1, 3]ジオキソール基(例えばベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル基等)等が挙げられる。非芳香族の「5~10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

[0069] 本明細書において使用する「5~10員ヘテロ環C₁₋₆ アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、ピリジルメチル基、トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、ピリジルエチル基、トリアゾリルエチル基、テトラゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールエチル基、テトラヒドロフリルエチル基等が挙げられる。

[0070] 本明細書において使用する「5~10員ヘテロ環オキシ基」とは、前記定義の「5~10員ヘテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、テトラゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基等が挙げられる。

[0071] 本明細書において使用する「5~10員ヘテロ環C₁₋₆ アルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメキシ基、チエニルメキシ基、ピロリルメキシ基、ピリジルメキシ基、トリアゾリルメキシ基、テトラゾリルメキシ基、チアゾリルメキシ基、ピラゾリルメキシ基、オキサゾリルメキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメキシ基、テトラヒドロフリルメキシ基、フリルエトキシ基、チエニルエトキシ基、ピロリルエトキシ基、ピリジルエトキシ基、トリアゾリルエトキシ基、テトラゾリルエトキシ

基、チアゾリルエトキシ基、ピラゾリルエトキシ基、オキサゾリルエトキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールエトキシ基、テトラヒドロフリルエトキシ基等が挙げられる。

[0072] 本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環オキシC₁₋₆アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環オキシ基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルオキシメチル基、チエニルオキシメチル基、ピロリルオキシメチル基、ピリジルオキシメチル基、トリアゾリルオキシメチル基、テトラゾリルオキシメチル基、チアゾリルオキシメチル基、ピラゾリルオキシメチル基、オキサゾリルオキシメチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールオキシメチル基、テトラヒドロフリルオキシメチル基、フリルオキシエチル基、チエニルオキシエチル基、ピロリルオキシエチル基、ピリジルオキシエチル基、トリアゾリルオキシエチル基、テトラゾリルオキシエチル基、チアゾリルオキシエチル基、ピラゾリルオキシエチル基、オキサゾリルオキシエチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールオキシエチル基、テトラヒドロフリルオキシエチル基等が挙げられる。

[0073] 本明細書において使用する「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有してもよいことを意味する。

[0074] 本明細書において使用する「置換基を有する」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有することを意味する。

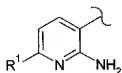
[0075] Xは、酸素原子、硫黄原子、または-NH-を意味し、特に酸素原子が好ましい。

[0076] R¹は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、または前記置換基群aより選択される任意の基を意味し、特に、水素原子、アミノ基、またはC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基が好ましく、該C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基としてはメトキシメチル基が好ましい。

[0077] また、R¹の結合位置は、下式(II)の部分構造で表される位置であることが好ましい。

。

[0078] [化6]



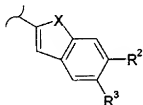
(II)

[0079] R^2 および R^3 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、または前記置換基群cより選択される任意の基を意味するが、水素原子、ハロゲン原子、または前記置換基群c-1より選択される任意の基がより好ましく、前記置換基群c-1より選択される任意の基としては、前記置換基群c-2より選択される任意の基が好ましい。

[0080] また、 R^2 および R^3 は、いずれか一方が水素原子であることが好ましい。

さらに、 R^2 および R^3 のベンゼン環への結合位置は下式の部分構造で表される位置であることが好ましい。

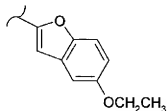
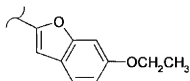
[0081] [化7]



(III)

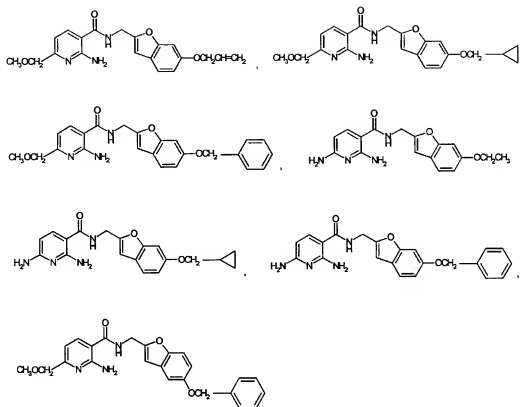
[0082] 上記の好ましい結合位置を示す具体例としては、下式で表される部分構造が挙げられる。

[0083] [化8]



[0084] 本発明化合物として、好ましい具体例としては下式の群が挙げられるが、本発明はこれらの化合物群に限られない。

[0085] [化9]



[0086] 本明細書において使用する「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩等が挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。

[0087] 無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

[0088] 無機塩基との塩の好ましい例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えば、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N、N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

[0089] 酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等

との塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0090] 本明細書において使用する「抗真菌剤」は、真菌感染症の予防剤および／または治療剤を意味する。

[0091] 本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセリド等の動植物油油；例えば、流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；例えば、ミリスチン酸オクチルデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；例えば、セステアリアルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；例えば、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー等の界面活性剤；例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶性高分子；例えば、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール；例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール；例えば、グルコース、ショ糖等の糖；例えば、無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等が挙げられる。賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶

セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン等が、崩壊剤としては、例えば、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、例えば、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることももちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化することができる。外用剤を製造する際には限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば、動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料が挙げられ、さらに必要に応じ、例えば、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料等を添加することができるが、本発明に係る外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

[0092] 本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、

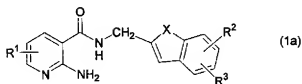
注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤として製剤化し、投与することができる。

- [0093] 本発明に係る医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。
- [0094] 投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差等により著しく異なるが、経口剤の場合は、通常成人として1日あたり、1-10000mg、好ましくは10-2000mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常成人として1日あたり、通常0.1mg-10000mgであり、好ましくは1mg-2000mgである。
- [0095] 本発明に係る、式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)という。)の製造法について述べる。本発明に係る化合物は、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、例えば下記の一般的合成方法により製造できる。

[一般的合成方法]

[製造方法1]化合物(1a)の代表的製造方法

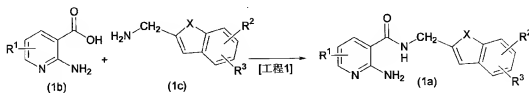
[0096] [化10]



[0097] [式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法1-1]アミド化

[0098] [化11]



[0099] [式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1b)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または[製造方法1-2-1]等に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物(1c)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または[製造方法1-3-1]等に記載の方法で製造することもできる。

[0100] [工程1]

本工程は、化合物(1b)と化合物(1c)とを溶媒中で縮合剤を用いて縮合させることにより、化合物(1a)を得る工程である。使用される溶媒は特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えば、酢酸エチル等のエステル類、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキササン等のエーテル類、例えば、N, N'-ジメチルホルムアミド、N, N'-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。縮合剤としては、例えば、Bop(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート)、WSC(1-エチル-3-(3,3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩)、DCC(N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、CDI(カルボニルジイミダゾール)、ジエチルホスホリルシアニド等が挙げられる。化合物(1c)は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。縮合剤は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。また必要に応じて1当量から過剰量の有機塩基、例えばトリエチルアミン等を加えてもよい。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から30時間である。

[0101] また、以下の別法(1)、(2)または(3)に記載の方法で、化合物(1b)と化合物(1c)から化合物(1a)を製造することもできる。

[0102] 別法(1): 化合物(1b)を酸塩化物とした後、該酸塩化物と化合物(1c)とを反応させて化合物(1a)を得ることができる。酸塩化物を得る工程は、無溶媒あるいは、例えば、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン等の溶媒存在下、化合物(1b)に対して1当量から過剰量の酸塩化物合成試薬を反応させることで行われる。反応系中に触媒量のN, N'-ジメチルホルムアミドを加えてもよい。酸塩化物合成試薬としては、例えば、

チオニルクロリド、オキザリルクロリド、三塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。反応温度は氷冷から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

- [0103] 酸塩化物と化合物(1c)とを縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、酸塩化物に対して1当量から3当量の塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基または炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基存在下、酸塩化物と化合物(1c)とを反応させることにより行われる。化合物(1c)は酸塩化物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0℃から還流温度である。
- [0104] 別法(2):化合物(1b)を混合酸無水物とした後、該混合酸無水物と化合物(1c)とを反応させて化合物(1a)を得ることができる。混合酸無水物を得る工程は、例えば、トリエチルアミン等の塩基存在下、化合物(1b)および、例えば、クロロギ酸エチル等のクロロギ酸エステル類を反応させることで行われる。クロロギ酸エステル類および塩基は、化合物(1b)に対して1当量から2当量用いる。反応時間は10分から5時間である。反応温度は0℃から室温である。
- [0105] 混合酸無水物と化合物(1c)を縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、混合酸無水物と化合物(1c)を反応させることにより行われる。化合物(1c)は混合酸無水物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0℃から50℃である。
- [0106] 別法(3):化合物(1b)を活性エステルとした後、該活性エステルと化合物(1c)とを反応させて化合物(1a)を得ることができる。活性エステルを得る工程は、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、DCC等の縮合剤存在下、化合物(1b)および活性エステル合成試薬を反応させることにより行われる。活性エステル合成試薬としては、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド等が挙げられる。活性エステル合成試薬および縮合剤は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から室温である。反応時間は2時間から24時間である。
- [0107] 活性エステルと化合物(1c)とを縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、活性エステルと化合物(1c)を反応させることで行われる。化合物(1c)は活性エステルに対して1当量から1.5当

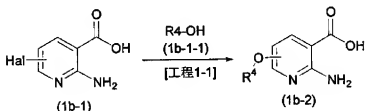
量用いる。反応温度は0℃から50℃であり、反応時間は10分から24時間である。

[0108] なお、[工程1]の後に、公知の方法を用いて化合物(1a)のピリジン環およびヘテロ2環上の置換基を変換することができ、さらに[製造方法2-1]、[製造方法2-2]、[製造方法2-3]または[製造方法2-4]に記載の方法を用いて化合物(1a)のピリジン環上の置換基を、[製造方法2-5]、[製造方法2-6]または[製造方法2-7]等に記載の方法を用いて化合物(1a)のヘテロ2環上の置換基を変換することもできる。

。

[0109] [製造方法1-2-1]化合物(1b)の製造方法

[0110] [化12]



[0111] [式中、Halは、ハロゲン原子を意味する; R⁴は、C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキル基を意味する。]

上記工程図中の各化合物は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。また、実施例中に記載の方法を用いて製造することもできる。

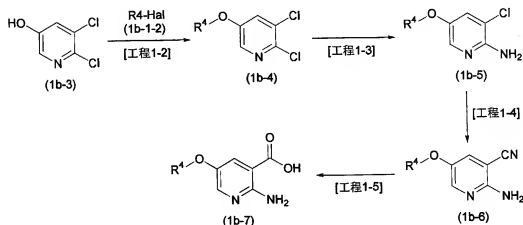
[0112] [工程1-1]

本工程は、化合物(1b-1)と化合物(1b-1-1)とを反応させて化合物(1b-2)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、例えば、塩化銅(I)、ヨウ化銅(I)等の触媒および、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカン-7-エン等の塩基存在下、化合物(1b-1)と化合物(1b-1-1)とを反応させることにより化合物(1b-2)を得

ることができる。化合物(1b-1-1)は化合物(1b-1)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(1b-1)に対して0.5当量から3当量用いる。塩基は化合物(1b-1)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

[0113] [製造方法1-2-2]化合物(1b)の製造方法一別法

[0114] [化13]



[0115] [式中、HalとR⁴は、前記定義と同意義を意味する。]

上記工程図中の各化合物は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。また、実施例中に記載の方法を用いて製造することもできる。

[0116] [工程1-2]

本工程は、化合物(1b-3)と化合物(1b-1-2)とを反応させて化合物(1b-4)を得る工程である。例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、tert-ブトキシカリウムなどの塩基存在下、化合物(1b-3)と化合物(1b-1-2)とを反応させることにより化合物(1b-4)を得ることができる。塩基は化合物(1b-3)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は室温から130℃であり、反応時間は10分から24時間である。

[0117] [工程1-3]

本工程は、化合物(1b-4)をアミノ化して化合物(1b-5)を得る工程である。封管

中、例えば、濃アンモニア水などの塩基存在下、化合物(1b-4)を反応させることにより化合物(1b-5)を得ることができる。塩基は化合物(1b-4)に対して1.5当量から過剰量用いる。反応温度は130℃から190℃であり、反応時間は1時間から48時間である。

[0118] [工程1-4]

本工程は、化合物(1b-5)をシアノ化して化合物(1b-6)を得る工程である。例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等の溶媒中、化合物(1b-5)とシアニ化亜鉛とを、窒素雰囲気下において、触媒存在下、反応させることにより化合物(1b-6)を得ることができる。触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等を用いることができる。シアニ化亜鉛は化合物(1b-5)に対して1当量から2当量用いる。触媒は化合物(1b-5)に対して0.01当量から0.1当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

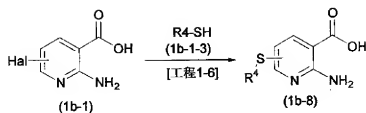
[0119] 別法:例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等の溶媒中、化合物(1b-5)とシアニ化銅とを、窒素雰囲気下において反応させることにより化合物(1b-6)を得ることができる。シアニ化銅は化合物(1b-5)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は10分から72時間である。

[0120] [工程1-5]

本工程は、化合物(1b-6)を加水分解して化合物(1b-7)を得る工程である。例えば、塩酸、硫酸等の酸の水溶液中あるいは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリの水溶液中、化合物(1b-6)を加水分解することにより化合物(1b-7)を得ることができる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から10時間である。

[0121] [製造方法1-2-3]化合物(1b)の製造方法

[0122] [化14]



[0123] [式中、HalとR⁴は、前記定義と同意義を意味する。]

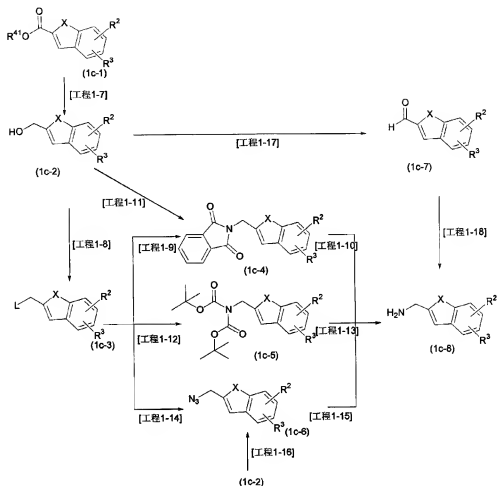
上記工程図中の各化合物は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。また、実施例中に記載の方法を用いて製造することもできる。

[0124] [工程1-6]

本工程は、化合物(1b-1)と化合物(1b-1-3)とを反応させて化合物(1b-8)を得る工程である。[工程1-1]と同様の方法で化合物(1b-8)を製造することができる。

[0125] [製造方法1-3-1]化合物(1c)の製造方法

[0126] [化15]



[0127] [式中、R²、R³およびXは、前記定義と同意義を意味する；R⁴¹は、C₁₋₆アルキル基を意味する；Lは、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を意味する。]

上記工程図中の各化合物は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。また、実施例中の製造例に記載の方法および[製造方法1-3-2]ないし[製造方法1-3-5]に記載の方法を用いて製造することもできる。さらに、[製造方法2-5]ないし[製造方法2-7]等に記載の方法を用いてヘテロ2環上の置換基を変換することにより、上記工程図中の各化合物を製造することもできる。

[0128] [工程1-7]

本工程は、化合物(1c-1)を還元して化合物(1c-2)を得る工程である。還元剤としては、例えば、水素化アルミニウムリチウム等を使用することができ、溶媒としては

、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類を使用することができる。還元剤は化合物(1c-1)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[0129] [工程1-8]

本工程は、化合物(1c-2)の水酸基を脱離基に変換して化合物(1c-3)を得る工程である。

[0130] Lがメタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物(1c-2)およびメタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドを反応させることにより化合物(1c-3)を得ることができる。有機塩基は化合物(1c-2)に対して1当量から過剰量用いる。メタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドは化合物(1c-2)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

[0131] Lが塩素原子の場合、化合物(1c-2)に、例えば、チオニルクロリド、オキザリルクロリド等の塩素化試薬を作用させることにより化合物(1c-3)を得ることができる。塩素化試薬は化合物(1c-2)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

[0132] [工程1-9]

本工程は、化合物(1c-3)とフタルイミドカリウムとを反応させて化合物(1c-4)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物(1c-3)とフタルイミドカリウムとを反応させることにより化合物(1c-4)を得ることができる。フタルイミドカリウムは化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は、室温から160℃である。反応時間は10分から48時間である。

[0133] [工程1-10]

本工程は、化合物(1c-4)より化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、化合物(1c-4)に対して1当量から過剰量のヒドラジン水和物を加えることにより化合物(1c-8)を得ることができる。反応温度は80℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[0134] [工程1-11]

本工程は、化合物(1c-2)とフタルイミドとを反応させて化合物(1c-4)を得る工程である。例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物(1c-2)、フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物(1c-4)を得ることができる。フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物(1c-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-20℃から80℃であり、反応時間は5分から48時間である。

[0135] [工程1-12]

本工程は、化合物(1c-3)とtert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンとを反応させて化合物(1c-5)を得る工程である。例えば、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物(1c-3)とtert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンとを反応させることにより化合物(1c-5)を得ることができる。塩基は化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。tert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンは化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は1時間から24時間である。

[0136] [工程1-13]

本工程は、化合物(1c-5)のtert-ブトキシカルボニル基を脱保護して化合物(1c-8)を得る工程である。無溶媒あるいは、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、化合物(1c-5)に対して2当量から過剰量のトリフルオロ酢酸等の酸存在下、化合物(1c-5)のtert-ブトキシカルボニル基を脱保護することにより化合物(1c-8)を得ることができる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は10分から24時間である。

[0137] [工程1-14]

本工程は、化合物(1c-3)の脱離基をアジド基に変換して化合物(1c-6)を得る工程である。例えば、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物(1c-3)と、例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム等のアジド化試薬を反応させることにより化合物(1c-6)を得ることができる。アジド化試薬は化合物(1c-3)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から48時間であ

る。

[0138] [工程1-15]

本工程は、化合物(1c-6)のアジド基を還元して化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、リンドラー触媒を用いて接触水素化を行うことにより化合物(1c-8)を得ることができる。リンドラー触媒は化合物(1c-6)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は30分から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[0139] 別法としては、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフェニルホスフィンを用いることにより化合物(1c-8)を得ることができる。トリフェニルホスフィン化合物(1c-6)に対して1.0当量から2.0当量用いる。

[0140] [工程1-16]

本工程は、化合物(1c-2)の水酸基をアジド基に変換して化合物(1c-6)を得る工程である。例えば、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、例えば、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基存在下、化合物(1c-2)とジフェニルホスホリアルアジドとを反応させることにより化合物(1c-6)を得ることができる。有機塩基は化合物(1c-2)に対して1当量から1.5当量用いる。ジフェニルホスホリアルアジドは化合物(1c-2)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から48時間である。

[0141] [工程1-17]

本工程は、化合物(1c-2)のヒドロキシメチル基を酸化して化合物(1c-7)を得る工程である。例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒中、例えば、二酸化マンガンの酸化剤を用いて化合物(1c-2)を酸化することにより化合物(1c-7)を得ることができる。酸化剤は化合物(1c-2)に対して、1当量から過剰量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

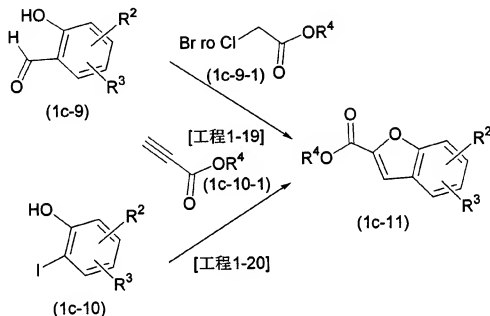
[0142] [工程1-18]

本工程は、化合物(1c-7)のホルミル基をアミノメチル基に変換して化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、アンモニア含有メタノール、アンモニア含有エタノール等の溶媒中、ラネーニッケル触媒を用いて接触水素化を行うことにより化合物(1c-

8)を得ることができる。ラネーニッケル触媒は化合物(1c-7)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は30分から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[0143] [製造方法1-3-2]化合物(1c-1)である化合物(1c-11)の製造方法

[0144] [化16]



[0145] [式中、R²、R³およびR⁴は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1c-9)と化合物(1c-10)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-9-1)と化合物(1c-10-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0146] [工程1-19]

本工程は、化合物(1c-9)と化合物(1c-9-1)とを反応させて化合物(1c-11)を得る工程である。例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-9)と化合物(1c-9-1)とを反応させることにより化合物(1c-11)を得ることができる。化合物(1c-9-1)は化合物(1c-9)に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-9)に対して2当量から過剰量用いる。反応温度は室温から

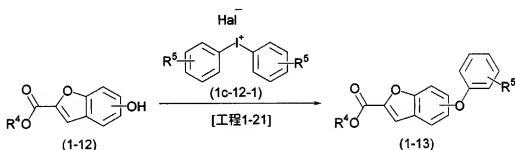
還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[0147] [工程1-20]

本工程は、化合物(1c-10)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-11)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等の溶媒中、例えば、ジアセトビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)/ヨウ化銅等の触媒と酢酸ナトリウムなどの塩基存在下、化合物(1c-10)と化合物(1c-10-1)を反応させることにより化合物(1c-11)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(1c-10)に対して1当量から1.5当量用いる。触媒は化合物(1c-10)に対して0.05当量から0.5当量用いる。塩基は、化合物(1c-10)に対して2当量から過剰量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は30分から24時間である。

[0148] [製造方法1-3-3]化合物(1c-1)である化合物(1c-13)の製造方法

[0149] [化17]



[0150] [式中、HalおよびR⁴は前記定義と同意義を意味する；R⁵は、水素原子、ハロゲン、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基等を意味する。]

化合物(1-12)と化合物(1c-12-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

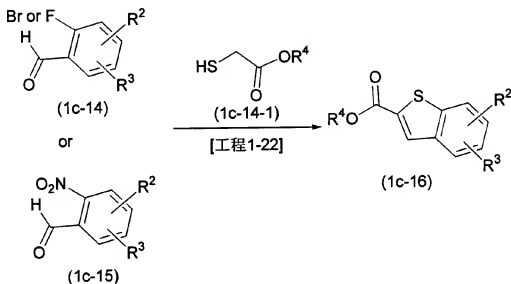
[0151] [工程1-21]

本工程は、化合物(1-12)と化合物(1c-12-1)とを反応させて化合物(1-13)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、カリウム tert-ブトキシド等の塩基存在下、化合物(1-12)と化合物(1c-12-1)とを反応させることにより化合物(1-13)を得

ることができる。化合物(1c-12-1)は化合物(1-12)に対して、1当量から1.5当量用いる。塩基は化合物(1-12)に対して、1当量から1.5当量用いる。反応温度は、室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

[0152] [製造方法1-3-4]化合物(1c-1)である化合物(1c-16)の製造方法

[0153] [化18]



[0154] [式中、R²、R³およびR⁴は、前記定義と同意義を意味する。]

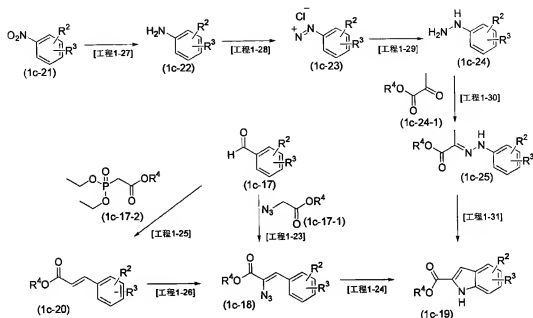
化合物(1c-14)、化合物(1c-15)および化合物(1c-14-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0155] [工程1-22]

本工程は、化合物(1c-14)あるいは化合物(1c-15)と化合物(1c-14-1)とを反応させて化合物(1c-16)を得る工程である。例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基存在下、化合物(1c-14)あるいは化合物(1c-15)と化合物(1c-14-1)とを反応させることにより化合物(1c-16)を得ることができる。化合物(1c-14-1)は化合物(1c-14)あるいは化合物(1c-15)に対して、1当量から1.5当量用いる。塩基は、化合物(1c-14)あるいは化合物(1c-15)に対して、2当量から5当量用いる。反応温度は、室温から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[0156] [製造方法1-3-5]化合物(1c-1)である化合物(1c-19)の製造方法

[0157] [化19]



[0158] [式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1c-17)、化合物(1c-21)、化合物(1c-17-1)化合物(1c-17-2)、および化合物(1c-24-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0159] [工程1-23]

本工程は、化合物(1c-17)と化合物(1c-17-1)とを反応させて化合物(1c-18)を得る工程である。例えば、メタノール、エタノール等の溶媒中、例えば、ナトリウムメキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基存在下、化合物(1c-17)と化合物(1c-17-1)とを反応させることにより化合物(1c-18)を得ることができる。化合物(1c-17-1)は化合物(1c-17)に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-17)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から48時間である。

[0160] [工程1-24]

本工程は、化合物(1c-18)を閉環させて化合物(1c-19)を得る工程である。例えば、トルエン、キシレンそしてメシチレン等の溶媒存在下、化合物(1c-18)を加熱

することにより化合物(1c-19)を得ることができる。反応温度は還流温度であり、反応時間は30分から48時間である。

[0161] [工程1-25]

本工程は、化合物(1c-17)と化合物(1c-17-2)とを反応させて化合物(1c-20)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化バリウムなどの塩基存在下、化合物(1c-17)と化合物(1c-17-2)とを反応させることにより化合物(1c-20)を得ることができる。化合物(1c-17-2)は化合物(1c-17)に対して、1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-17)に対して、1当量から2当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

[0162] [工程1-25]の別法-1

本工程は、化合物(1c-17-2)の代わりに(カルベトキシメチレン)トリフェニルホスホランを用いて化合物(1c-17)と反応させることにより化合物(1c-20)を得る工程である。例えば、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、化合物(1c-17)と(カルベトキシメチレン)トリフェニルホスホランを反応させることにより化合物(1c-20)を得ることができる。(カルベトキシメチレン)トリフェニルホスホランは化合物(1c-17)に対して、1当量から1.5当量用いる。反応温度は還流温度で、反応時間は30分から24時間である。

[0163] [工程1-26]

本工程は、化合物(1c-20)の不飽和カルボン酸エステルのオレフィン部位をアジド化することにより化合物(1c-18)を得る工程である。例えば、アセトニトリル、アセトン等の溶媒中、例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム等のアジド化試薬を硝酸アンモニウムセリウム(IV)存在下に反応させ、さらに、例えば、アセトニトリル、アセトン等の溶媒中、例えば、酢酸ナトリウムなどの塩基で処理することにより化合物(1c-18)を得ることができる。アジド化剤は化合物(1c-20)に対して、1当量から2当量用いる。硝酸アンモニウムセリウム(IV)はアジド化剤に対して、1.5当量から2当量用いる。アジド化剤との反応温度は0℃から室温であり、酢酸ナトリウムなどの塩基で処理する時の温度は室温から還流温度である。反応時間は1時間から24時間である。

[0164] [工程1-27]

本工程は、化合物(1c-21)のニトロ基を還元することにより化合物(1c-22)を得る工程である。例えば、メタノール、エタノール等の溶媒中、例えば、二酸化白金等の触媒を用いて接触水素化を行なうことにより化合物(1c-22)を得ることができる。触媒は化合物(1c-21)に対して、触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は30分から24時間である。

[0165] [工程1-27]の別法

本工程は、化合物(1c-21)のニトロ基を還元することにより化合物(1c-22)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、例えば、鉄(パウダー)等の還元剤と過剰量の酢酸存在下、化合物(1c-21)を反応させることにより化合物(1c-22)を得ることができる。還元剤は化合物(1c-21)に対して2当量から5当量を用いる。反応温度は還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

[0166] [工程1-28]

本工程は、化合物(1c-22)のアミノ基をジアゾ化することにより化合物(1c-23)を得る工程である。例えば、塩酸等の溶媒中、例えば、亜硝酸ナトリウム等のジアゾ化剤存在下、化合物(1c-22)をジアゾ化することにより化合物(1c-23)を得ることができる。ジアゾ化剤は化合物(1c-22)に対して、1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から5℃であり、反応時間は5分から12時間である。

[0167] [工程1-29]

本工程は、化合物(1c-23)のジアゾ基を還元することにより化合物(1c-24)を得る工程である。例えば、塩酸等の溶媒中、例えば、二塩化スズ等の還元剤存在下、化合物(1c-23)を反応させることにより化合物(1c-24)を得ることができる。還元剤は化合物(1c-23)に対して、1当量から3当量である。反応温度は、0℃から5℃であり、反応時間は30分から24時間である。

[0168] [工程1-30]

本工程は、化合物(1c-24)と化合物(1c-24-1)とを反応させて化合物(1c-25)を得る工程である。例えば、含水エタノール等の溶媒中、例えば、水酸化カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基存在下、化合物(1c-24)と化合物(1c-24-1)とを反応

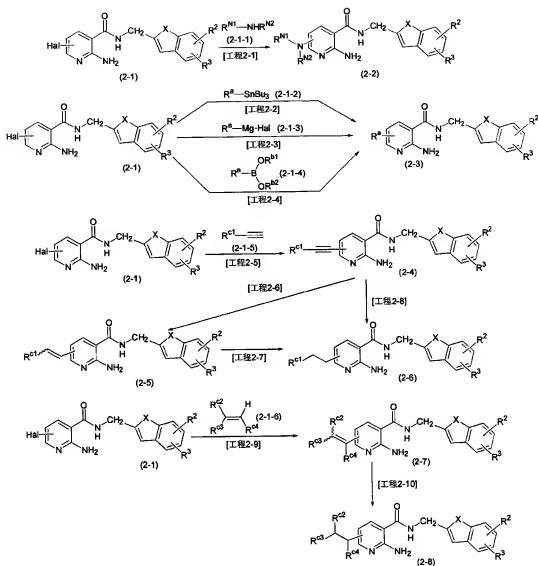
させることにより化合物(1c-25)を得ることができる。塩基は化合物(1c-24)に対して、1当量から過剰量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

[0169] [工程1-31]

本工程は、化合物(1c-25)を閉環させて化合物(1c-19)を得る工程である。例えば、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、例えば、ポリホスホリクアシッド、塩酸、硫酸そしてパラトルエンスルホン酸等の酸存在下、化合物(1c-25)を反応させることにより化合物(1c-19)を得ることができる。酸は化合物(1c-25)に対して、1当量から過剰量である。反応温度は80℃から200℃であり、反応時間は30分から24時間である。

[0170] [製造方法2-1]化合物(1a)におけるピリジン環上の置換基の変換-1

[0171] [化20]



[0172] [式中、Hal、R²、R³およびXは、前記定義と同意義を意味する；R^{N1}は、C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ シクロアルキル基またはC₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキル基を意味する；R^{N2}は、水素原子またはC₁₋₆ アルキル基を意味する；R^Rは、C₂₋₆ アルケニル基を意味する；R^{b1}およびR^{b2}は、それぞれ同一または異なって、水素原子またはC₁₋₆ アルキル基を意味するか、一緒になって環状ホウ酸エステルを形成する；R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}およびR^{c4}は、それぞれ同一または異なって、水素原子、C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₆₋₁₀ アリール基または5〜10員ヘテロ環式基を意味する。]

化合物(2-1-1)、化合物(2-1-2)、化合物(2-1-3)、化合物(2-1

—4)、化合物(2-1-5)および化合物(2-1-6)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0173] [工程2-1]

本工程は、化合物(2-1)と化合物(2-1-1)とを反応させて化合物(2-2)を得る工程である。溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド等を用いることができる。また、無溶媒で反応を行うこともできる。反応は封管中で行うのが好ましく、反応時間は1時間から60時間であり、反応温度は50℃から200℃である。なお、例えば、N、N'-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基を、化合物(2-1)に対して2当量から過剰量加えてもよい。

[0174] [工程2-2]

本工程は、化合物(2-1)と化合物(2-1-2)とを反応させて化合物(2-3)を得る工程である。化合物(2-1)と化合物(2-1-2)とを触媒存在下、反応させることにより化合物(2-3)を得ることができる。触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等を使用することができる。溶媒としては、トルエン、1, 4-ジオキサン、キシレン等を使用することができる。化合物(2-1-2)は化合物(2-1)に対して2当量から3当量用いる。触媒は化合物(2-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。反応温度は100℃から140℃であり、反応時間は1時間から24時間である。

[0175] [工程2-3]

本工程は、化合物(2-1)と化合物(2-1-3)とを反応させて化合物(2-3)を得る工程である。化合物(2-1)と化合物(2-1-3)とを触媒存在下、反応させることにより化合物(2-3)を得ることができる。触媒としては、例えば、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(II)、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等を使用することができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等を使用することができる。化合物(2-1-3)は化合物(2-1)に対して3当量から

過剰量用いる。触媒は化合物(2-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。反応温度は0°Cから還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[0176] [工程2-4]

本工程は、化合物(2-1)と化合物(2-1-4)とを反応させて化合物(2-3)を得る工程である。化合物(2-1)と化合物(2-1-4)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(2-3)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。良好な結果を得るため、リン配位子(例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン等)を、化合物(2-1)に対して0.25当量から1.5当量添加してもよい。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウム等を使用することができる。本反応は好ましくは、例えば、窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気で行い、溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、水等を使用することができる。使用する試薬により、テトラブチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩を加えて行うこともできる。触媒は化合物(2-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(2-1)に対して2当量から過剰量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

[0177] [工程2-5]

本工程は、化合物(2-1)と化合物(2-1-5)とを反応させて化合物(2-4)を得る工程である。化合物(2-1)と化合物(2-1-5)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(2-4)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N'-ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、N,N'-ジメチルホルムアミド、N-メチ

ルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、トルエン等を用いることができる。また良好な結果を得るため、化合物(2-1)に対して0.1当量から0.3当量のヨウ化銅(I)やテトラブチルアンモニウムフルオリドを添加してもよい。化合物(2-1-5)は化合物(2-1)に対して1当量から5当量用いる。触媒は化合物(2-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(2-1)に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から150℃であり、反応時間は30分から24時間である。

[0178] [工程2-6]

本工程は、化合物(2-4)の三重結合を二重結合に還元して化合物(2-5)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下において、例えば、リンドラー触媒またはパラジウム-硫酸バリウム等の触媒を用いることにより、化合物(2-5)を得ることができる。好ましい溶媒は酢酸エチルである。良好な結果を得るため、化合物(2-4)に対して0.1当量から1当量のキノリンを添加してもよい。触媒は化合物(2-4)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は15分から24時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[0179] [工程2-7]

本工程は、化合物(2-5)を還元して化合物(2-6)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下において、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、二酸化白金等の触媒を用いることにより、化合物(2-6)を得ることができる。触媒は化合物(2-5)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は5分から24時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[0180] [工程2-8]

本工程は、化合物(2-4)を還元して化合物(2-6)を得る工程である。[工程2-7]と同様の方法で化合物(2-6)を製造することができる。

[0181] [工程2-9]

本工程は、化合物(2-1)と化合物(2-1-6)とを反応させて化合物(2-7)を得る工程である。化合物(2-1)と化合物(2-1-6)とを触媒および塩基存在下、反応

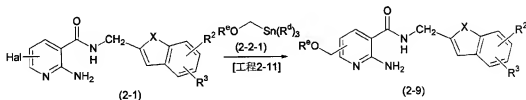
させることにより化合物(2-7)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N'-ジイソプロピルエチルアミンまたはN, N'-ジシクロヘキシルメチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。また良好な結果を得るため、リン配位子(例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル等)を、化合物(2-1)に対して0.25当量から1.5当量添加してもよい。化合物(2-1-6)は化合物(2-1)に対して1当量から4当量用いる。触媒は化合物(2-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(2-1)に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から150℃であり、反応時間は5分から24時間である。

[0182] [工程2-10]

本工程は、化合物(2-7)を還元して化合物(2-8)を得る工程である。[工程2-7]と同様の方法で化合物(2-8)を製造することができる。

[0183] [製造方法2-2]化合物(Ia)におけるピリジン環上の置換基の変換-2

[0184] [化21]



[0185] [式中、Hal、R²、R³、およびXは、前記定義と同意義を意味する；R^dおよびR^eは、同一または異なってC₁₋₆アルキル基を意味する。]

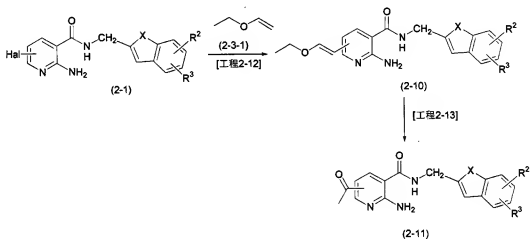
[工程2-11]

本工程は、化合物(2-1)と化合物(2-2-1)とを反応させ、化合物(2-9)を得る工程である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、用いる溶媒は出発原料、使用する試薬により異なるが、例えば、N-メチルピロリジノン、1, 4-ジオキ

サン等を用いることができる。触媒として、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。良好な結果を得るため、リン配位子、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリtert-ブチルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を添加してもよい。化合物(2-2-1)は化合物(2-1)に対して1当量から10当量用いる。触媒は化合物(2-1)に対して0.001当量から0.2当量用いる。リン配位子は化合物(2-1)に対して0.001当量から0.4当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[0186] [製造方法2-3]化合物(1a)におけるピリジン環上の置換基の変換-3

[0187] [化22]



[0188] [式中、Hal、R²、R³、およびXは、前記定義と同意義を意味する。]

[工程2-12]

本工程は、化合物(2-1)と化合物(2-3-1)とを反応させ、化合物(2-10)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン等の溶媒中、化合物(2-3-1)とカテコールボランとを反応させ、ついで塩基及び触媒存在下、化合物(2-1)と反応させることにより、化合物(2-10)を得ることができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等を用いることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)

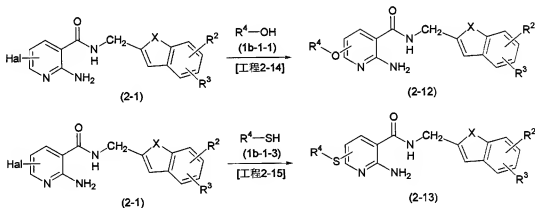
)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。化合物(2-3-1)は化合物(2-1)に対して1当量から過剰量用いることができる。カテコールボランは化合物(2-3-1)に対して1当量用いることができる。塩基は化合物(2-1)に対して2当量から過剰量用いることができる。触媒は化合物(2-1)に対して0.05当量から1当量用いることができる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

[0189] [工程2-13]

本工程は、化合物(2-10)から化合物(2-11)を得る工程である。例えば、アセトン、メタノール、テトラヒドロフラン、水等の溶媒中、例えば硫酸、塩酸、パラトルエンスルホン酸等の酸性条件下、化合物(2-10)を反応させると、化合物(2-11)を得ることができる。酸は化合物(2-10)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[0190] [製造方法2-4]化合物(Ia)におけるピリジン環上の置換基の変換-4

[0191] [化23]



[0192] [式中、Hal、R²、R³、R⁴およびXは、前記定義と同意義を意味する。]

[工程2-14]

本工程は、化合物(2-1)と化合物(1b-1-1)とを反応させ、化合物(2-12)を得る工程である。[製造方法1-2-1]と同様の方法で化合物(2-12)を製造することができる。

基からなる群から選ばれる基を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₀ アリール基を意味する。]

化合物(2-1-2)、化合物(2-1-3)、化合物(2-1-4)、化合物(2-1-5)、化合物(2-1-6)、化合物(2-1-1)および化合物(2-5-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0197] [工程2-16]

本工程は、化合物(2-14)と化合物(2-1-2)とを反応させて化合物(2-15)を得る工程である。[工程2-2]と同様の方法で化合物(2-15)を製造することができる。

[0198] [工程2-17]

本工程は、化合物(2-14)と化合物(2-1-3)とを反応させて化合物(2-15)を得る工程である。[工程2-3]と同様の方法で化合物(2-15)を製造することができる。

[0199] [工程2-18]

本工程は、化合物(2-14)と化合物(2-1-4)とを反応させて化合物(2-15)を得る工程である。[工程2-4]と同様の方法で化合物(2-15)を製造することができる。

[0200] [工程2-19]

本工程は、化合物(2-14)と化合物(2-1-5)とを反応させて化合物(2-16)を得る工程である。[工程2-5]と同様の方法で化合物(2-16)を製造することができる。

[0201] [工程2-20]

本工程は、化合物(2-16)の三重結合を二重結合に還元して化合物(2-17)を得る工程である。[工程2-6]と同様の方法で化合物(2-17)を製造することができる。

[0202] [工程2-21]

本工程は、化合物(2-17)を還元して化合物(2-18)を得る工程である。[工程2-7]と同様の方法で化合物(2-18)を製造することができる。

[0203] [工程2-22]

本工程は、化合物(2-16)を還元して化合物(2-18)を得る工程である。[工程2-8]と同様の方法で化合物(2-18)を製造することができる。

[0204] [工程2-23]

本工程は、化合物(2-14)と化合物(2-1-6)とを反応させて化合物(2-19)を得る工程である。[工程2-9]と同様の方法で化合物(2-19)を製造することができる。

[0205] [工程2-24]

本工程は、化合物(2-19)を還元して化合物(2-20)を得る工程である。[工程2-10]と同様の方法で化合物(2-20)を製造することができる。

[0206] [工程2-25]

本工程は、化合物(2-14)と化合物(2-1-1)とを反応させて化合物(2-21)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)等の触媒、例えば、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等のリン配位子および、例えば、ナトリウムtert-ブトキシド等の塩基存在下、化合物(2-14)と化合物(2-1-1)とを反応させることにより化合物(2-21)を得ることができる。化合物(2-1-1)は化合物(2-14)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(2-14)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(2-14)に対して1.5当量から過剰量用いる。リン配位子は化合物(2-14)に対して0.25当量から1.5当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

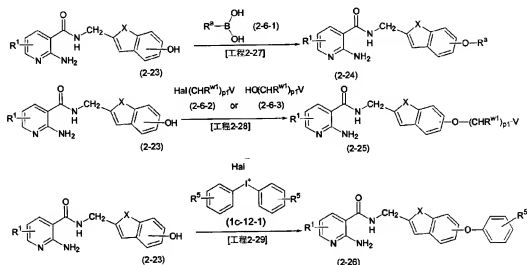
[0207] [工程2-26]

本工程は、化合物(2-14)と化合物(2-5-1)とを反応させて化合物(2-22)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、例えば、塩化銅(I)、ヨウ化銅(I)等の触媒および、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、ピリジン等の塩基存在下、化合物(2-14)と化合物(2-5-1)とを反応させることにより化合物(2-22)を得ることができる。化合物(2-5-1)は化合物(2-14)に

対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(2-14)に対して0.5当量から3当量用いる。塩基は化合物(2-14)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

[0208] [製造方法2-6]化合物(Ia)におけるヘテロ2環上の置換基の変換-2

[0209] [化25]



[0210] [式中、 R^1 、 R^5 、 R^a 、 Hal および X は、前記定義と同意義を意味する。 R^{w1} は、水素原子、ハロゲン、アルキル基またはアルコキシ基を意味する； V は、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロ環基または C_{1-6} アルコキシ基を意味する； $p1$ は、1ないし6の整数を意味する。]

化合物(2-6-1)、化合物(2-6-2)、化合物(2-6-3)および化合物(1c-12-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0211] [工程2-27]

本工程は、化合物(2-23)と化合物(2-6-1)とを反応させて化合物(2-24)を得る工程である。化合物(2-23)と化合物(2-6-1)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(2-24)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸銅(II)等の銅触媒を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、 N 、 N' -ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、

ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができ、好ましくはジクロロメタンを用いる。本反応は好ましくは酸素存在下で行う。良好な結果を得るため、モレキュラーシーブス4Aを添加してもよい。化合物(2-6-1)は化0.1当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(2-23)に対して2当量から過剰量化合物(2-23)に対して1当量から4当量用いる。触媒は化合物(2-23)に対して用いる。反応温度は室温から50℃であり、反応時間は24時間から5日間である。

[0212] [工程2-28]

本工程は、化合物(2-23)と化合物(2-6-2)とを反応させて化合物(2-25)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物(2-23)と化合物(2-6-2)とを反応させることにより化合物(2-25)を得ることができる。良好な結果を得るため、触媒量のヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを添加してもよい。反応温度は室温から160℃であり、反応時間は10分から48時間である。

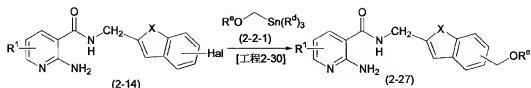
[0213] 別法としては、光延反応を用いる手法がある。例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物(2-23)、化合物(2-6-3)、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物(2-25)を得ることができる。化合物(2-6-3)は化合物(2-23)に対して1当量から1.5当量用いる。トリフェニルホスフィン化合物(2-23)に対して1当量から1.5当量用いる。ジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物(2-23)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[0214] [工程2-29]

本工程は、化合物(2-23)と化合物(1c-12-1)とを反応させて化合物(2-26)を得る工程である。[工程1-21]と同様の方法で化合物(2-26)を製造することができる。

[0215] [製造方法2-7]化合物(1a)におけるヘテロ2環上の置換基の変換-3

[0216] [化26]



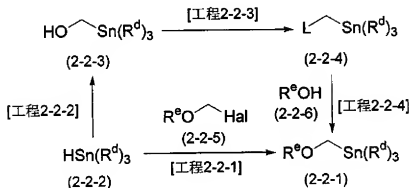
[0217] [式中、 R^1 、 Hal 、 R^{d} 、 R^{i} 、および X は、前記定義と同意義を意味する。]

[工程2-30]

本工程は、化合物(2-14)と化合物(2-2-1)とを反応させ、化合物(2-27)を得る工程である。[工程2-11]と同様の方法で化合物(2-27)を製造することができる。

(化合物(2-2-1)の製造方法)

[0218] [化27]



[0219] [式中、 L 、 R^{d} および R^{i} は前記定義と同意義を意味する。]

化合物(2-2-2)、化合物(2-2-5)および化合物(2-2-6)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0220] [工程2-2-1]

本工程は、化合物(2-2-2)と化合物(2-2-5)とを反応させ、化合物(2-2-1)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基により化合物(2-2-2)の水素原子を引き抜き、ついで化合物(2-2-5)とを反応させることにより化合物(2-2-1)を得ることができる。化合

物(2-2-5)としては、例えば、クロロメチルエチルエーテル、クロロメチルベンジルエーテル等を用いることができる。強塩基は化合物(2-2-2)に対して1当量から2当量用いる。化合物(2-2-5)は化合物(2-2-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78℃から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

[0221] [工程2-2-2]

本工程は、化合物(2-2-2)とホルムアルデヒド等価体とを反応させ、化合物(2-2-3)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基により化合物(2-2-2)の水素原子を引き抜き、ついでパラホルムアルデヒドとを反応させることにより化合物(2-2-3)を得ることができる。強塩基は化合物(2-2-2)に対して1当量から2当量用いる。ホルムアルデヒド等価体は化合物(2-2-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78℃から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

[0222] [工程2-2-3]

本工程は、化合物(2-2-3)の水酸基を脱離基に変換して化合物(2-2-4)を得る工程である。

[0223] Lがメタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基等の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物(2-2-3)およびメタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリド等のスルホン酸ハライドを反応させることにより化合物(2-2-4)を得ることができる。有機塩基は化合物(2-2-3)に対して1当量から3当量用いる。スルホン酸ハライドは化合物(2-2-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[0224] Lが臭素原子またはヨウ素原子の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン存在下、化合物(2-2-3)に、例えば、四臭化炭素、N-ブロモスクシンイミドまたはN-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤を作用させることにより化合物(2-2-4)を得ることができる。トリフェニルホスフィン化合物(2-2-3)に対して1当量から2当量用いる。ハロゲン化剤は化合物(2-2-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

[0225] [工程2-2-4]

本工程は、化合物(2-2-4)と化合物(2-2-6)とを反応させて化合物(2-2-1)を得る工程である。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム等の塩基を用いて化合物(2-2-6)の水素原子を引き抜き、化合物(2-2-4)と反応させることにより化合物(2-2-1)を得ることができる。化合物(2-2-6)は化合物(2-2-4)に対して1当量から10当量用いる。塩基は化合物(2-2-4)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[0226] [実施例]

本発明に係る化合物は、例えば以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係る化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

[0227] [実施例1] 2, 6-ジアミノ-N-(6-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例1-2-4に記載のC-(6-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミン(300mg, 1.18mmol)のジメチルスルホキシド(10mL)溶液に、室温で製造例1-1-4に記載の2, 6-ジアミノニコチン酸(181mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(319mg, 2.36mmol)、トリエチルアミン(329 μ L, 2.36mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(452mg, 2.36mmol)を加え、室温で26時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(277mg, 60%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.47(2H, d, J=5.5Hz), 5.13(2H, s), 5.67(1H, d, J=8.6Hz), 6.11(2H, brs), 6.59(1H, s), 6.91(1H, dd, J=2.2Hz, 8.4Hz), 6.97(2H, brs), 7.23(1H, d, J=2.0Hz), 7.32(1H, t, J=7.3Hz), 7.39(2H, t, J=7.3Hz), 7.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.46(2H, d, J=7.3Hz), 7.68(1H, d, J=8.6Hz), 8.34(1H, t, J=5.5Hz).

出発物質2, 6-ジアミノ-ニコチン酸は以下の方法で合成した。

- [0228] [製造例1-1-1] 2-(2-シアノエチル)3, 3-ジアミノプロペノイックアシッド エチルエステル)

(1-エトキシホルムイミドイル)1-アセティックアシッド エチルエステル塩酸塩(50 g, 0.26mol)をアンモニア-エタノール溶液(300mL;室温にて、アンモニアガスをエタノールに飽和させて調製した)に懸濁し、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、析出した塩を濾去、そのろ液を室温にて1/3の量になるまで減圧濃縮した。このろ液に塩酸-メタノール(130mL;塩酸含有量7.5%)を加え、減圧濃縮することにより3, 3-ジアミノ-アクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩(40g, 0.24mol, 92%)を固体として得た。

- [0229] 得られた3, 3-ジアミノ-アクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩(2.2g, 13.2mmol)をテトラヒドロフラン(40mL)に懸濁し、トリエチルアミン(2mL, 14.3mmol)およびアクリロニトリル(1.2mL, 19.3mmol)を加え、6時間加熱還流した。反応終了後、生じたトリエチルアミン塩酸塩を濾去し、ろ液を濃縮して標記化合物(0.6g, 3.3mmol, 25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 2.42-2.49(2H, m), 2.50-2.57(2H, m), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 4.22(2H, brs), 6.45(2H, brs).

- [0230] [製造例1-1-2] 2, 6-ジアミノ-4, 5-ジヒドロニコチンイックアシッド エチルエステル

製造例1-1-1に記載の2-(2-シアノエチル)3, 3-ジアミノプロペノイックアシッド エチルエステル(0.55g, 3mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液を水素化ナトリウム(208mg, 5.2mmol, 60% in oil)のテトラヒドロフラン(7mL)懸濁液に滴下し、加熱還流下、19時間20分攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物(0.188g, 1mmol, 34%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(CDCl_3) δ (ppm): 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 2.28-2.34(2H, m), 2.46-2.52(2H, m), 4.14(2H, q, J=7.2Hz).

- [0231] [製造例1-1-3] 2, 6-ジアミノ-ニコチンイックアシッド エチルエステル

製造例1-1-2に記載の2, 6-ジアミノ-4, 5-ジヒドロニコチンイックアシッド エ

チルエステル (4. 5g, 24. 6mmol) のテトラヒドロフラン (300mL) 溶液に 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (5. 6g, 24. 7mmol) を加え、室温で 40 分攪拌した。次に反応液を濃縮して得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して目的物を固体として得た。この固体をヘキサンで洗い、乾燥して標記化合物 (3. 1g, 17. 1mmol, 69. 5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.35(3H,t,J=7.2Hz), 4.27(2H,q,J=7.2Hz), 4.60(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 7.90(1H,d,J=8.4Hz).

[0232] [製造例 1-1-4] 2, 6-ジアミノニコチン酸アシッド

製造例 1-1-3 に記載の 2, 6-ジアミノニコチン酸アシッド エチルエステル (2g, 11mmol) をエタノール (15mL) に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (15mL) を加え、加熱還流下、2 時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、エタノールを減圧下留去し、残留物を氷冷し、1N 塩酸で中和した。析出した固体を濾取し、水洗した後、乾燥して標記化合物 (1.72g, 11mmol, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.70(1H,d,J=8.4Hz), 6.31(2H,brs), 6.58-7.12(1H,brs), 7.62(1H,d,J=8.4Hz).

出発物質 C- (6-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル) -メチルアミンは以下の方法で合成した。

[0233] [製造例 1-2-1] 6-ベンジルオキシベンゾフラン-2-カルボキシリック アシッド エチル エステル

4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (18. 6g, 81. 4mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (200mL) 溶液に、室温でエチル プロモアセテート (9. 94 mL, 89. 6mmol) と炭酸カリウム (22. 6g, 163mmol) を加え、125°C で 3 時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン: 酢酸エチル = 7: 3) で精製し、標記化合物 (18. 4g, 76%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.33(3H,t,J=7.1Hz), 4.34(2H,q,J=7.1Hz), 5.19(2H,s), 7.07(1H,dd,J=2.2Hz,8.6Hz), 7.35(1H,t,J=7.1Hz), 7.37-7.43(3H,m),

7.49(2H,d,J=7.0Hz), 7.67-7.69(2H,m).

[0234] [製造例1-2-2] (6-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メタノール

製造例1-2-1に記載の6-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-カルボキシリク アシッド エチル エステル(18.4g, 62.1mmol)のテトラヒドロフラン(370mL)溶液に、0℃で水素化アルミニウムリチウム(7.07g, 186mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に0℃で水(7.07mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液(7.07mL)、水(21.2mL)を加えた。混合物をセライトろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(14.2g, 90%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.51(2H,d,J=5.1Hz), 5.14(2H,s), 5.39(1H,t,J=5.3Hz), 6.65(1H,s), 6.92(1H,d,J=8.6Hz), 7.23(1H,s), 7.31-7.48(6H,m).

[0235] [製造例1-2-3] 2-(6-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例1-2-2に記載の(6-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メタノール(14.2g, 55.8mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液に、0℃でフタルイミド(9.03g, 61.4mmol)、トリフェニルホスフィン(17.6g, 67mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(29.2g, 67mmol)を加え、室温で7時間半攪拌した。反応溶液に、室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標記化合物と副生成物の混合物(14.3g)を白色固体として得た。これ以上精製することなく次の反応へ進めた。

[0236] [製造例1-2-4] C-(6-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミン

製造例1-2-3に記載の2-(6-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン(5.60g, 14.6mmol)のエタノール(50mL)とテトラヒドロフラン(50mL)混合溶液に、室温でヒドラジン-水和物(7.08mL, 146mmol)を加え、加熱還流下1時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、標記化合物（1.83g、50%）を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.76(2H,s), 5.12(2H,s), 6.55(1H,s), 6.89(1H,dd,J=2.0Hz,8.4 Hz), 7.18(1H,s), 7.31(1H,t,J=6.8Hz), 7.36-7.46(5H,m).

[0237] [実施例2] 2, 6-ジアミノ-N-(6-エトキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例2-1に記載の2, 6-ジアミノ-N-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド(101mg, 339 μmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に、室温で5N水酸化ナトリウム水溶液(68 μL, 339 μmol)を加えた。反応溶液を減圧下濃縮し、2, 6-ジアミノ-N-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミドのナトリウム塩(130mg)を得た。得られたナトリウム塩(4mg, 13 μmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(500 μL)溶液に、室温でプロモエタン(2.85 mg, 26.2 μmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液をろ過後、ろ液を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた）にて精製し、標記化合物(2.6mg, 61%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 327.15(MH⁺)

出発物質2, 6-ジアミノ-N-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミドは以下の方法で合成した。

[0238] [製造例2-1] 2, 6-ジアミノ-N-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例1に記載の2, 6-ジアミノ-N-(6-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド(238mg, 612 μmol)のトリフルオロ酢酸(5mL)溶液に、0℃でチオアニソール(287 μL, 2.45mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に0℃で炭酸水素ナトリウム及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:メタノール=10:

1)で精製し、標記化合物(101mg、55%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.43(2H,d,J=5.7Hz), 5.65(1H,d,J=8.6Hz), 6.08(2H,brs), 6.50(1H,s), 6.67(1H,dd,J=2.4Hz,8.4 Hz), 6.84(1H,s), 6.95(2H,brs), 7.29(1H,d,J=8.4Hz), 7.66(1H,d,J=8.6Hz), 8.30(1H,t,J=5.7Hz), 9.45(1H,s).

[0239] [実施例3] 2, 6-ジアミノ-N-(6-シクロプロピルメトキシーベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例2と同様の方法で得た2, 6-ジアミノ-N-(6-ヒドロキシーベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミドのナトリウム塩(400mg、1.25mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)溶液に、室温でシクロプロピルメチルブロマイド(364 μ L、3.75mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(99mg、23%)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 353.25(MH $^+$)

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.019(2H,dt,J=4.9Hz,10.1Hz), 0.27(2H,dt,J=4.8Hz,12.6Hz), 0.90-0.94(1H,m), 3.52(2H,d,J=7.1Hz), 4.17(2H,d,J=5.5Hz), 5.37(1H,d,J=8.6Hz), 5.81(2H,brs), 6.27(1H,s), 6.53(1H,dd,J=2.4Hz,8.6Hz), 6.67(2H,brs), 6.80(1H,s), 7.10(1H,d,J=8.4Hz), 7.38(1H,d,J=8.2Hz), 8.04(1H,t,J=5.7Hz).

[0240] [実施例4] 2-アミノ-N-(6-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

製造例1-2-4に記載のC-(6-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-メチルアミン(400mg、1.58mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)溶液に、室温で製造例4-1-5に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸(316mg、1.74mmol)、トリエチルアミン(660 μ L、4.74mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(908mg、2.05mmol)を加え、室温で2時間半攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾

燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：2）で精製し、標記化合物（454mg、69%）を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.32(3H,s), 4.28(2H,s), 4.52(2H,d,J=5.3Hz), 5.11(2H,s), 6.59(1H,d,J=7.9Hz), 6.64(1H,s), 6.90(1H,dd, J=2.4Hz,8.6Hz), 7.13(2H,s), 7.22(1H,d,J=1.8Hz), 7.31(1H,d,J=7.3Hz), 7.37(2H,t,J=7.7Hz), 7.44(3H,t,J=8.4Hz), 7.97(1H,d,J=7.9Hz), 8.96(1H,t,J=5.3Hz).

出発物質2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸は以下の方法で合成した。

[0241] [製造例4-1-1A] 2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸アシッド

2, 6-ジクロロニコチン酸アシッド(0.38g, 2mmol)およびヨウ化銅(I) (720mg, 3.8mmol)を-78℃で封管中の液体アンモニア(約20mL)に加え、25時間加温(油浴の温度は115℃)した。油浴の温度を125℃に上げ、さらに14時間30分加温した。反応混合物を室温に戻し、アンモニアを留去した。メタノールを加えて析出してきた不溶物を濾去し、ろ液を濃縮して標記化合物(0.25g, 1.45mmol, 72%)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.63(1H,d,J=8.0Hz), 7.55(2H,brs), 8.02(1H,d,J=8.0Hz).

[0242] [製造例4-1-1B] 2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸アシッド

2, 6-ジクロロニコチン酸アシッド(40g(純度90%), 0.19mol)、アセトアミド(80g, 1.4mol)、炭酸カリウム(78g, 0.56mol)、塩化銅(I)(0.93g, 9.4mmol)およびキシレン(80mL)の混合物にトリス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミン(3.0mL, 9.4mmol)を加え、145℃で終夜撹拌した。放冷後、反応液に塩化銅(I)(0.46g, 4.6mmol)を加え、145℃で終夜撹拌した。反応液を105℃に冷却した後、水(100mL)を加え、同温で1時間撹拌し、室温まで放冷した。その反応液を5N塩酸(150mL)とクエン酸水溶液で中和後、酢酸エチルを加えた。その混合液をセライトを用いてろ過した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、酢酸エチル-ヘキサン系より再結晶を行い、標記化合物(1.4g, 8.3mmol, 4.5%)を白色結晶

として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.61(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.53(2H, brs), 8.01(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

[0243] [製造例4-1-2] 2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸 メチル エステル

メタノール(50mL)に氷冷下で濃硫酸(25mL)と製造例4-1-1A(または4-1-1B)に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸(4.3g, 25mmol)を加え、70°Cで5時間攪拌した。放冷後、その反応液を炭酸水素ナトリウム(90g)水溶液で中和した。生成した固体をろ過し標記化合物(3.2g, 17mmol, 68%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.88(3H, s), 6.62(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

[0244] [製造例4-1-3] トリブチルーメトキシメチルースズ

ジイソプロピルアミン(9.4mL, 67mmol)、テトラヒドロフラン(150mL)の混合物に-78°Cでn-ブチルリチウム(2.4M n-ヘキサン溶液、25mL, 61mmol)を滴下し、同温で30分間攪拌した。同温で水素化トリブチルスズ(16mL, 61mmol)を滴下後、氷冷下30分間攪拌した。反応液を-78°Cとし、クロロメチル メチル エーテル(4.6mL, 61mmol)を滴下後、徐々に室温まで昇温した。反応液に水(100mL)を加え、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=30/1)にて精製し、標記化合物(18g, 0.52mmol, 86%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.88-0.93(15H, m), 1.26-1.35(6H, m), 1.47-1.55(6H, m), 3.30(3H, s), 3.71(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$).

[0245] [製造例4-1-4] 2-アミノ-6-メトキシメチルーニコチン酸 メチル エステル

製造例4-1-2に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸 メチル エステル(1.4g, 7.6mmol)、製造例4-1-3に記載のトリブチルーメトキシメチルースズ(3.1g, 9.1mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(440mg, 0.38mmol)、N-メチルピロリジノン(20mL)の混合物を130°Cで3.5時間攪拌した。反応液を

放冷し、氷冷下フッ化カリウム水溶液と酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン/酢酸エチル＝2/1）にて精製し、標記化合物（0.93g, 4.7mmol, 63%）を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.47(3H,s), 3.88(3H,s), 4.41(2H,s), 6.74(1H,d,J=7.9Hz), 8.14(1H,d,J=7.9Hz)。

[0246] 〔製造例4-1-5〕 2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸

製造例4-1-4に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸 メチル エステル（2.9g, 15mmol）、テトラヒドロフラン（30mL）、メタノール（7.5mL）、水（7.5mL）の混合物に、水酸化リチウム1水和物（1.2g, 29mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸（1.7mL, 29mmol）を加え、減圧下溶媒溜去した。その残渣をメタノール/酢酸エチル（＝1/3）に溶解し、シリカゲルを用いてろ過した。そのろ液を集め、減圧下濃縮し、残渣を水で洗浄し、標記化合物（2.1g, 12mmol, 80%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.32(3H,s), 4.29(2H,s), 6.61(1H,d,J=7.9Hz), 7.16(2H,brs), 8.02(1H,d,J=7.9Hz)。

[0247] 〔実施例5〕 N-(6-アリルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

製造例5-1に記載の2-アミノ-N-(6-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド（331mg, 1.01mmol）のテトラヒドロフラン（7mL）溶液に、室温で5N水酸化ナトリウム水溶液（202 μL , 1.01mmol）を加えた。反応溶液を減圧下濃縮し、2-アミノ-N-(6-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミドのナトリウム塩（416mg）を得た。得られたナトリウム塩（30mg, 86 μmol ）のN,N-ジメチルホルムアミド（1mL）溶液に、室温でアリルプロマイド（29.7 μL , 344 μmol ）を加え、室温で23時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン:酢酸エチル＝1:2）で精製し、

標記化合物(17mg、54%)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 368.28(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.40(3H,s), 4.30(2H,s), 4.55(2H,d,J=5.5Hz), 4.59(2H,d,J=5.3Hz), 5.26(1H,d,J=10.4Hz), 5.41(1H,dd,J=1.7Hz,17.2Hz), 6.00-6.11(1H,m), 6.62(1H,d,J=7.7Hz), 6.66(1H,s), 6.87(1H,dd,J=2.2Hz,8.4Hz), 7.16(2H,s), 7.17(1H,s), 7.44(1H,d,J=8.4Hz), 8.00(1H,d,J=7.9 Hz), 8.99(1H,t,J=5.5Hz).

出発物質2-アミノ-N-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチルニコチンアミドは以下の方法で合成した。

[0248] [製造例5-1] 2-アミノ-N-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチルニコチンアミド

実施例4に記載の2-アミノ-N-(6-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチルニコチンアミド(557mg, 1.33mmol)のトリフルオロ酢酸(11mL)溶液に、0℃でチオアニソール(626 μ L, 5.35mmol)を加え、0℃で3時間攪拌した。反応溶液に0℃で炭酸水素ナトリウム及び水を加え、酢酸エチル及びテトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(331mg、76%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.32(3H,s), 4.27(2H,s), 4.49(2H,d,J=4.8Hz), 6.57(1H,s), 6.59(1H,d,J=8.2Hz), 6.67(1H,dd,J=2.0Hz,8.4Hz), 6.84(1H,s), 7.12(2H,brs), 7.30(1H,d,J=8.4Hz), 7.97(1H,d,J=7.9Hz), 8.93(1H,t,J=5.3 Hz), 9.45(1H,s).

[0249] [実施例6] 2-アミノ-N-(6-シクロプロピルメトキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチルニコチンアミド

製造例5-1に記載の2-アミノ-N-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチルニコチンアミド(331mg, 1.01mmol)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液に、室温で5N水酸化ナトリウム水溶液(202 μ L, 1.01mmol)を加えた

。反応溶液を減圧下濃縮し、2-アミノ-N-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチルニコチンアミドのナトリウム塩(416mg)を得た。得られたナトリウム塩(30mg, 86 μ mol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、室温でシクロプロピルメチル プロマイド(33.3 μ L, 343 μ mol)を加え、室温で17.5時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標記化合物(19mg, 58%)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 382.27(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.02(2H, dt, J=5.2Hz, 10.4Hz), 0.27(2H, dt, J=6.0Hz, 12.0Hz), 0.91-0.96(1H, m), 3.04(3H, s), 3.53(2H, d, J=7.1Hz), 3.99(2H, s), 4.24(2H, d, J=5.3Hz), 6.31(1H, d, J=7.9 Hz), 6.34(1H, s), 6.54(1H, dd, J=1.5Hz, 8.6Hz), 6.82(1H, s), 6.85(2H, s), 7.12(1H, d, J=8.8Hz), 7.69(1H, d, J=8.1Hz), 8.68(1H, t, J=5.2Hz).

[0250] [実施例7] 2-アミノ-N-(5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチルニコチンアミド

製造例7-1-6に記載のC-(5-ベンジルオキシベンゾフラン-2-イル)-メチルアミン(135mg, 533 μ mol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、室温で製造例4-1-5に記載の2-アミノ-6-メトキシメチルニコチン酸(107mg, 586 μ mol)、トリエチルアミン(223 μ L, 1.60mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(306mg, 693 μ mol)を加え、室温で27時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:5)で精製し、標記化合物(166mg, 75%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35(3H, s), 4.03(2H, s), 4.56(2H, d, J=5.3Hz), 5.11(2H, s), 6.62(1H, d, J=8.2Hz), 6.67(1H, s), 6.93(1H, dd, J=2.6Hz, 9.0Hz),

7.15(2H,brs), 7.19(1H,d,J=2.6Hz), 7.32(1H,t,J=7.1Hz), 7.39(2H,t,J=7.1Hz), 7.43-7.47(3H,m), 8.00(1H,d,J=7.9Hz), 9.01(1H,t,J=5.5Hz).

出発物質C-(5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-N-メチルアミンは以下の方法で合成した。

[0251] [製造例7-1-1] 2, 5-ビス-ベンジルオキシ-ベンズアルデヒド

2, 5-ジヒドロキシベンズアルデヒド(10.0g, 72.4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(5.79g, 145mmol)、ベンジルプロマイド(18.9mL, 159mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応溶液に0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物(17.6g, 76%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.11(2H,s), 5.24(2H,s), 7.27-7.50(13H,m), 10.38(1H,s).

[0252] [製造例7-1-2] 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド

マグネシウム(305mg, 12.6mmol)のジエチルエーテル(7.5mL)とトルエン(7.5mL)混合懸濁液に、0℃で臭素(354μL, 6.91mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で5分攪拌した後、5分加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、製造例7-1-1に記載の2, 5-ビス-ベンジルオキシ-ベンズアルデヒド(2.00g, 6.28mmol)のトルエン(20mL)溶液を加え、窒素雰囲気下室温で24時間攪拌した。更に、加熱還流下6時間攪拌した後、反応溶液を室温まで冷却した。析出した固体をろ取り、トルエンで洗浄した。ろ取した固体に1N塩酸水溶液(20mL)を加え、加熱還流下1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で洗浄し、標記化合物(830mg, 58%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 5.07(2H,s), 6.94(1H,d,J=9.0Hz), 7.08(1H,d,J=2.9Hz), 7.22(1H,dd,J=3.1Hz,9.0Hz), 7.33-7.44(5H,m), 9.84(1H,s), 10.67(1H

,s).

- [0253] [製造例7-1-3] 5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-カルボキシリック アシッド エチル エステル

製造例7-1-2に記載の5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(830mg、3.64mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、室温でプロモ酢酸エチル(446 μ L、4.00mmol)、炭酸カリウム(1.01g、7.28mmol)を加え、120°Cで8時間撹拌した。反応溶液に0°Cで水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(890mg、83%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.33(3H,t,J=7.1Hz), 4.35(2H,q,J=7.1Hz), 5.15(2H,s), 7.21(1H,dd,J=2.6Hz,9.0Hz), 7.32-7.42(4H,m), 7.48(2H,d,J=7.0Hz), 7.66(1H,d,J=9.3Hz), 7.68(1H,s).

- [0254] [製造例7-1-4] (5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メタノール

製造例7-1-3に記載の5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-カルボキシリック アシッド エチル エステル(890mg、3.00mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、0°Cで水素化アルミニウムリチウム(342mg、9.00mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応溶液に0°Cで水(342 μ L)、5N水酸化ナトリウム水溶液(342 μ L)、水(1.03mL)を加え、セライトろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標記化合物(561mg、74%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.53(2H,d,J=5.5Hz), 5.11(2H,s), 5.44(1H,t,J=5.7Hz), 6.67(1H,s), 6.93(1H,dd,J=2.4Hz,8.8Hz), 7.20(1H,d,J=2.2Hz), 7.33(1H,t,J=7.1Hz), 7.38-7.47(5H,m).

- [0255] [製造例7-1-5] 2-(5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例7-1-4に記載の(5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メタノ

ール(561mg、2. 21mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、0℃でフタルイミド(358mg、2. 43mmol)、トリフェニルホスフィン(696mg、2. 65mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(1. 21mL、2. 65mmol)を加え、室温で9時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=7:3)で精製し、標記化合物(635mg、75%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.92(2H,s), 5.10(2H,s), 6.81(1H,s), 6.93(1H,dd,J=2.4Hz,9.0Hz), 7.17(1H,d,J=2.4Hz), 7.31(1H,t,J=7.0Hz), 7.36–7.46(5H,m), 7.83–7.94(4H,m).

[0256] [製造例7-1-6] C-(5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミン

製造例7-1-5に記載の2-(5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン(635mg、1. 66mmol)のエタノール(6mL)とテトラヒドロフラン(6mL)混合溶液に、室温でヒドラジノー水合物($805\ \mu\text{L}$ 、16. 6mmol)を加え、加熱還流下1時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(337mg、80%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.78(2H,s), 5.11(2H,s), 6.60(1H,s), 6.89(1H,dd,J=2.6Hz,8.6Hz), 7.17(1H,d,J=2.6Hz), 7.33(1H,t,J=7.0Hz), 7.38–7.41(3H,m), 7.46(2H,d,J=8.1Hz).

[0257] [実施例8] 2, 6-ジアミノ-N-(6-ブト-2-イニルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例1と同様の手法により、製造例8-1-3に記載のC-(6-ブト-2-イニルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミンから標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.81(3H,s), 4.46(2H,d,J=5.6Hz), 4.74(2H,d,J=1.8Hz), 5.65(1H,d,J=8.4Hz), 6.09(2H,brs), 6.58(1H,s), 6.83(1H,dd,J=1.5

Hz, 8.6 Hz), 6.95(2H, brs), 7.16(1H, s), 7.42(1H, d, J=8.4 Hz), 7.66(1H, d, J=8.6 Hz), 8.33(1H, t, J=5.7 Hz).

出発物質 C-(6-ブト-2-イニルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミンは以下の方法で合成した。

[0258] [製造例 8-1-1] 6-ブト-2-イニルオキシ-ベンゾフラン-2-カルボキシリックアシッド エチル エステル

6-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-カルボキシリック アシッド エチル エステル (250 mg, 1.21 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) と N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 混合溶液に、室温で水素化ナトリウム (58 mg, 2.42 mmol) と 1-ブromo-2-ブチン (127 μ L) を加え、室温で 1 時間半攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル=5:1) で精製し、標記化合物 (254 mg, 81%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.42(3H, t, J=7.2 Hz), 1.87(3H, s), 4.43(2H, q, J=7.2 Hz), 4.70(2H, s), 6.97(1H, dd, J=1.6 Hz, 8.4 Hz), 7.20(1H, s), 7.46(1H, s), 7.53(1H, d, J=8.4 Hz).

[0259] [製造例 8-1-2] (6-ブト-2-イニルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メタノール

製造例 7-1-4 と同様の手法により、製造例 8-1-1 に記載の 6-ブト-2-イニルオキシ-ベンゾフラン-2-カルボキシリック アシッド エチル エステル (254 mg、983 μ mol) から標記化合物 (198 mg、93%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.85(1H, t, J=6.2 Hz), 1.87(3H, t, J=2.2 Hz), 4.69(2H, q, J=2.2 Hz), 4.74(2H, d, J=6.2 Hz), 6.60(1H, s), 6.91(1H, dd, J=2.4 Hz, 8.6 Hz), 7.11(1H, d, J=1.8 Hz), 7.42(1H, d, J=8.6 Hz).

[0260] [製造例 8-1-3] C-(6-ブト-2-イニルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミン

製造例 7-1-5 と同様の手法により、製造例 8-1-2 に記載の (6-ブト-2-イニ

ルオキシベンゾフラン-2-イル)-メタノール(198mg, 916 μ mol)から2-(6-ブト-2-イニルオキシベンゾフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオンを粗生成物(214mg)として得た。続いて、製造例7-1-6と同様の手法により、粗体2-(6-ブト-2-イニルオキシベンゾフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン(214mg)から標記化合物(120mg)を淡黄色油状物(粗生成物)として得た。

- [0261] [実施例9] N-(6-アリルオキシベンゾフラン-2-イルメチル)-2, 6-ジアミノニコチンアミド

実施例3と同様の手法により2, 6-ジアミノ-N-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミドのナトリウム塩から標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 339.25(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.45(2H, d, J=5.5Hz), 4.56(2H, d, J=5.1Hz), 5.24(1H, d, J=10.6Hz), 5.39(1H, dd, J=1.8Hz, 17.4Hz), 5.65(1H, d, J=8.6Hz), 5.98-6.07(1H, m), 6.09(2H, brs), 6.56(1H, s), 6.83(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.95(2H, brs), 7.13(1H, d, J=1.8Hz), 7.40(1H, d, J=8.6Hz), 7.65(1H, d, J=8.6Hz), 8.32(1H, t, J=5.6Hz).

実施例10から実施例23は、実施例2と同様の手法により標記化合物を得た。

- [0262] [実施例10] 2, 6-ジアミノ-N-(6-プロポキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 341.19(MH⁺)

- [0263] [実施例11] 2, 6-ジアミノ-N-(6-ブトキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 355.23(MH⁺)

- [0264] [実施例12] 2, 6-ジアミノ-N-(6-ペンチルオキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 369.27(MH⁺)

- [0265] [実施例13] 2, 6-ジアミノ-N-(6-イソブトキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 355.28(MH⁺)

- [0266] [実施例14] 2, 6-ジアミノ-N-(6-(3-メチル-ブトキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 369.31(MH⁺)

- [0267] [実施例15] 2, 6-ジアミノ-N-(6-(2-メチル-ブトキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 369.33(MH⁺)

- [0268] [実施例16] 2, 6-ジアミノ-N-(6-(2, 2-ジメチル-プロポキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 369.33(MH⁺)

- [0269] [実施例17] 2, 6-ジアミノ-N-(6-(3-メチル-ブト-2-エニルオキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 367.31(MH⁺)

- [0270] [実施例18] 2, 6-ジアミノ-N-(6-ブト-2-エニルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 353.31(MH⁺)

- [0271] [実施例19] 2, 6-ジアミノ-N-(6-プロプ-2-イニルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 337.28(MH⁺)

- [0272] [実施例20] 2, 6-ジアミノ-N-(6-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 407.16(MH⁺)

- [0273] [実施例21] 2, 6-ジアミノ-N-(6-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 407.23(MH⁺)

- [0274] [実施例22] 2, 6-ジアミノ-N-(6-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 407.20(MH⁺)

- [0275] [実施例23] 2, 6-ジアミノ-N-(6-(2-クロロベンジルオキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド
MS m/e (ESI) 423.24(MH⁺)
- [0276] 実施例24から実施例35は、実施例6と同様の反応により合成し、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物を得た。
- [0277] [実施例24] 2-アミノ-N-(6-メトキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド
MS m/e (ESI) 342.36(MH⁺)
- [0278] [実施例25] 2-アミノ-N-(6-ブトキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド
MS m/e (ESI) 384.40(MH⁺)
- [0279] [実施例26] 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(6-ペンチルオキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド
MS m/e (ESI) 398.42(MH⁺)
- [0280] [実施例27] 2-アミノ-N-(6-イソブトキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド
MS m/e (ESI) 384.15(MH⁺)
- [0281] [実施例28] 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(6-(3-メチルブトキシ)ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド
MS m/e (ESI) 398.34(MH⁺)
- [0282] [実施例29] 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(6-(2-メチルブトキシ)ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド
MS m/e (ESI) 398.43(MH⁺)
- [0283] [実施例30] 2-アミノ-N-(6-(2, 2-ジメチルプロポキシ)ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド
MS m/e (ESI) 398.43(MH⁺)
- [0284] [実施例31] 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(6-(3-メチルブト-2-エニ

ルオキシ)ーベンゾフランー2-イルメチル)ーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 396.40(MH⁺)

- [0285] [実施例32] 2-アミノ-N-(6-プト-2-イニルオキシーベンゾフランー2-イルメチル)ー6-メトキシメチルーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 380.24(MH⁺)

- [0286] [実施例33] 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(6-(テトラヒドロ-ピランー2-イルメトキシ)ーベンゾフランー2-イルメチル)ーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 426.28(MH⁺)

- [0287] [実施例34] 2-アミノ-N-(6-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)ーベンゾフランー2-イルメチル)ー6-メトキシメチルーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 436.26(MH⁺)

- [0288] [実施例35] 2-アミノ-N-(6-(2-クロロ-ベンジルオキシ)ーベンゾフランー2-イルメチル)ー6-メトキシメチルーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 452.23(MH⁺)

実施例36から実施例43は、実施例6と同様の手法により標記化合物を得た。

- [0289] [実施例36] 2-アミノ-N-(6-エトキシーベンゾフランー2-イルメチル)ー6-メトキシメチルーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 356.37(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.44(3H,t,J=7.0Hz), 3.45(3H,s), 4.05(2H,q,J=7.0Hz), 4.39(2H,s), 4.69(2H,d,J=5.5Hz), 6.41(2H,brs), 6.47(1H,t,J=4.8Hz), 6.58(1H,s), 6.70(1H,dd,J=0.37Hz,7.9Hz), 6.85(1H,dd,J=2.2Hz,8.4Hz), 6.97(1H,s), 7.37(1H,d,J=8.6Hz), 7.64(1H,d,J=7.9Hz).

- [0290] [実施例37] 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(6-プロボキシーベンゾフランー2-イルメチル)ーニコチンアミド

MS m/e (ESI) 370.39(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.05(3H,t,J=7.3Hz), 1.83(2H,dt,J=6.8Hz,7.3Hz), 3.45(3H,s), 3.94(2H,t,J=6.6Hz), 4.39(2H,s), 4.69(2H,d,J=5.5Hz), 6.40(2H,brs), 6.46(1H,t,J=5.3Hz), 6.58(1H,s), 6.69(1H,d,J=7.9Hz), 6.85(1H,dd,J=2.2Hz)

, 8.6Hz), 6.97(1H, d, J=2.0Hz), 7.37(1H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, d, J=7.9Hz).

- [0291] [実施例38] 2-アミノ-N-(6-ブト-2-エニルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 382.39(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.76(3H, t, J=6.2Hz), 3.45(3H, s), 4.39(2H, s), 4.48(2H, dt, J=1.1Hz, 6.0Hz), 4.69(2H, d, J=5.7Hz), 5.69-5.80(1H, m), 5.84-5.93(1H, m), 6.40(2H, brs), 6.47(1H, t, J=5.3Hz), 6.58(1H, s), 6.69(1H, d, J=7.9Hz), 6.87(1H, ddd, J=2.0Hz, 3.8Hz, 8.6Hz), 6.99(1H, dd, J=2.0Hz, 4.2Hz), 7.37(1H, dd, J=3.1Hz, 8.4Hz), 7.63(1H, d, J=7.9Hz).

- [0292] [実施例39] 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(6-プロポ-2-イニルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 366.37(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 2.54(1H, t, J=2.4Hz), 3.45(3H, s), 4.39(2H, s), 4.70(2H, d, J=5.5Hz), 4.72(2H, d, J=2.2Hz), 6.41(2H, brs), 6.47(1H, t, J=5.1Hz), 6.60(1H, s), 6.70(1H, d, J=7.9Hz), 6.92(1H, dd, J=2.2Hz, 8.4Hz), 7.10(1H, d, J=1.8Hz), 7.41(1H, d, J=8.6Hz), 7.64(1H, d, J=7.9Hz).

- [0293] [実施例40] 2-アミノ-N-(6-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 386.24(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.44(3H, s), 3.47(3H, s), 3.78(2H, t, J=4.8Hz), 4.15(2H, t, J=4.8Hz), 4.39(2H, s), 4.70(2H, d, J=5.5Hz), 6.40(2H, brs), 6.44(1H, brs), 6.60(1H, s), 6.71(1H, d, J=7.9Hz), 6.90(1H, dd, J=2.2Hz, 7.9Hz), 7.01(1H, s), 7.38(1H, d, J=8.6Hz), 7.65(1H, d, J=7.9Hz).

- [0294] [実施例41] 2-アミノ-N-(6-(2-エトキシ-エトキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 400.27(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.11(3H, t, J=7.0Hz), 3.32(3H, s), 3.48(2H, q, J=7.0Hz), 3.68(2H, t, J=4.8Hz), 4.08(2H, t, J=4.8Hz), 4.27(2H, s), 4.52(2H, d, J=

4.2Hz), 6.59(1H,d,J=7.9Hz), 6.63(1H,s), 6.83(1H,dd,J=2.2Hz,8.4Hz), 7.10–7.16 (3H,m), 7.41(1H,d,J=8.4Hz), 7.97(1H,d,J=8.1Hz), 8.96(1H,t,J=5.1Hz).

- [0295] [実施例42] 2-アミノ-N-(6-(2-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メキシメチルニコチンアミド

MS m/e (ESI) 436.26(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.45(3H,s), 4.39(2H,s), 4.69(2H,d,J=5.5Hz), 5.16(2H,s), 6.41(2H,brs), 6.47(1H,t,J=5.3Hz), 6.59(1H,s), 6.69(1H,d,J=7.9Hz), 6.94(1H,dd,J=2.2Hz,8.6Hz), 7.07(1H,d,J=2.2Hz), 7.07–7.12(1H,m), 7.16(1H,dt,J=0.92Hz,7.5Hz), 7.29–7.34(1H,m), 7.39(1H,d,J=8.6Hz), 7.52(1H,dt,J=1.7Hz,7.5Hz), 7.64(1H,d,J=8.1Hz).

- [0296] [実施例43] 2-アミノ-N-(6-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メキシメチルニコチンアミド

MS m/e (ESI) 436.26(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.32(3H,s), 4.27(2H,s), 4.52(2H,d,J=4.8Hz), 5.14(2H,s), 6.59(1H,d,J=8.1Hz), 6.64(1H,s), 6.91(1H,dd,J=2.2Hz,8.4Hz), 7.13(3H,brs), 7.22(1H,s), 7.26–7.29(2H,m), 7.39–7.44(2H,m), 7.97(1H,d,J=8.1Hz), 8.96(1H,brs).

- [0297] [実施例44] 2-アミノ-6-メキシメチル-N-(6-(ピリジン-2-イルメキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例5-1に記載の2-アミノ-N-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メキシメチルニコチンアミド(20mg, 61 μmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に、室温で2-(ヒドロキシメチル)ピリジン(6.5 μL, 67 μmol)、トリフェニルホスフィン(19.2mg, 73 μmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(33 μL, 73 μmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応溶液をろ過後、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物と2-アミノ-N-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メキシメチルニコチンアミドの混合物を得た。続いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(6mg, 24

%)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 419.26(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.45(3H,s), 4.39(2H,s), 4.69(2H,d,J=5.5Hz), 5.24(2H,s), 6.40(2H,brs), 6.44(1H, brs), 6.60(1H,s), 6.71(1H,d,J=8.1Hz), 6.96(1H,dd,J=2.2Hz,8.6Hz), 7.06(1H,d,J=2.2Hz), 7.24(1H,ddd,J=1.1Hz,4.9Hz,7.5Hz), 7.40(1H,d,J=8.4Hz), 7.54(1H,d,J=7.9Hz), 7.64(1H,d,J=7.9Hz), 7.72(1H,ddd,J=1.8Hz,5.9Hz,7.7Hz), 8.61(1H,d,J=4.2Hz).

- [0298] [実施例45] 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(6-(ピリジニン-3-イルメトキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例44と同様の手法により、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 419.36(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.45(3H,s), 4.39(2H,s), 4.70(2H,d,J=5.5Hz), 5.10(2H,s), 6.41(2H,brs), 6.52(1H,brs), 6.61(1H,s), 6.71(1H,d,J=7.9Hz), 6.93(1H,dd,J=2.2Hz,8.6Hz), 7.05(1H,s), 7.33(1H,dd,J=4.9Hz,7.9Hz), 7.41(1H,d,J=8.4Hz), 7.66(1H,d,J=7.9Hz), 7.80(1H,d,J=7.9Hz), 8.59(1H,d,J=4.0Hz), 8.69(1H,s).

- [0299] [実施例46] 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(6-(ピリジニン-4-イルメトキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例44と同様の手法により、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 419.39(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.46(3H,s), 4.39(2H,s), 4.70(2H,d,J=5.7Hz), 5.13(2H,s), 6.41(2H,brs), 6.43(1H,brs), 6.61(1H,s), 6.71(1H,d,J=7.9Hz), 6.93(1H,dd,J=2.2Hz,8.4Hz), 7.01(1H,d,J=2.2Hz), 7.37(2H,d,J=6.0Hz), 7.42(1H,d,J=8.6Hz), 7.64(1H,d,J=7.9Hz), 8.62(2H,dd,J=1.7Hz,4.6Hz).

- [0300] [実施例47] 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(6-メトキシメチル-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例47-1に記載のトリフルオロメタンスルホン酸 アシッド 2-(((2-アミノ-6-メトキシメチル-ピリジニン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-ベンゾフラン-6-イル エステル(15mg, 33 μmol)の1-メチル-2-ピロリジノン(500 μL)

溶液に、室温でトリブチル-メトキシメチル-スタナン(14mg, 43 μ mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3.78mg, 3.3 μ mol)、テトラブチルアンモニウムクロライド(1.82mg, 6.5 μ mol)を加え、窒素雰囲気下、135°Cで4時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、ろ過後、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製した後、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(0.7mg, 6%)を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 356.23(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.40(3H,s), 3.46(3H,s), 4.40(2H,s), 4.56(2H,s), 4.74(2H,d,J=5.5Hz), 6.42(3H,brs), 6.66(1H,s), 6.72(1H,d,J=7.9Hz), 7.20(1H,dd,J=1.3Hz,7.9Hz), 7.45(1H,s), 7.50(1H,d,J=8.1Hz), 7.65(1H,d,J=8.1Hz).

出発物質トリフルオロ-メタンスルホン尼克アシッド 2-(((2-アミノ-6-メトキシメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-ベンゾフラン-6-イルエステルは以下の方法で合成した。

[0301] [製造例47-1] トリフルオロ-メタンスルホン尼克アシッド 2-(((2-アミノ-6-メトキシメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-ベンゾフラン-6-イルエステル

製造例5-1に記載の2-アミノ-N-(6-ヒドロキシベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド(331mg, 1.01mmol)のテトラヒドロフラン溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液(202 μ L, 1.01mmol)を加えた後、反応溶液を減圧下濃縮し、ナトリウム塩(416mg)とした。ナトリウム塩(100mg, 286 μ mol)の塩化メチレン(2mL)とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)混合溶液にトリエチルアミン(79 μ L, 572 μ mol)、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(153mg, 429 μ mol)を室温に加え、15時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(101mg, 77%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.35(3H,s), 4.30(2H,s), 4.62(2H,d,J=5.1Hz), 6.63(1H,d,J=7.9Hz), 6.89(1H,s), 7.16(2H,brs), 7.36(1H,dd,J=2.2Hz,8.4Hz), 7.75(1H,d,J=8.6Hz), 7.91(1H,d,J=2.4Hz), 8.01(1H,d,J=8.1Hz), 9.06(1H,m).

[0302] [実施例48] 2-アミノ-N-(6-ベンジル-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メキシメチル-ニコチンアミド

製造例47-1に記載のトリフルオロメタンスルホニック アシッド 2-(((2-アミノ-6-メキシメチル-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-ベンゾフラン-6-イル エステル(5mg, 11 μ mol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、室温で(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロニックル(II)(1.49mg, 2.2 μ mol)、ベンジルマグネシウム クロライド(56 μ L, 55 μ mol)を加え、窒素雰囲気下、室温で25時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(0.5mg, 11%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.46(3H,s), 4.08(2H,s), 4.39(2H,s), 4.71(2H,d,J=5.5Hz), 6.39(3H,brs), 6.63(1H,s), 6.72(1H,d,J=7.9Hz), 7.09(1H,d,J=7.9Hz), 7.19-7.21(3H,m), 7.26-7.30(3H,m), 7.44(1H,d,J=7.9Hz), 7.63(1H,d,J=7.9Hz).

[0303] [実施例49] 2-アミノ-6-メキシメチル-N-(6-フェノキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例7と同様の手法により、製造例49-1-4に記載のC-(6-フェノキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミンと製造例4-1-5に記載の2-アミノ-6-メキシメチルニコチン酸から合成し、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製し標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 403.89(MH^+)

出発物質C-(6-フェノキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミンは以下の方法で合成した。

- [0304] [製造例49-1-1] 6-フェノキシベンゾフラン-2-カルボキシリック アシッド エチル エステル

6-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルボキシリック アシッド エチル エステル (200mg, 967 μ mol) のテトラヒドロフラン (4mL) と N, N-ジメチルホルムアミド (4mL) 混合溶液に、0°C でジフェニルインドニウムイオジン (395mg, 967 μ mol) とカリウム *t*-ブトキサイド (109mg, 967 μ mol) を加え、窒素雰囲気下、室温で40分間攪拌した。更に60°C で3時間攪拌した後、反応溶液に水を室温に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1) にて精製し、標記化合物 (189mg, 69%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.33(3H,t,J=7.1Hz), 4.35(2H,q,J=7.1Hz), 7.05-7.10(3H,m), 7.19(1H,dt,J=1.1Hz,7.7Hz), 7.37(1H,s), 7.43(2H,dd,J=7.3Hz,7.9Hz), 7.76(1H,s), 7.80(1H,d,J=8.2Hz).

- [0305] [製造例49-1-2] (6-フェノキシベンゾフラン-2-イル)-メタノール

製造例49-1-1に記載の6-フェノキシベンゾフラン-2-カルボキシリック アシッド エチル エステル (251mg, 889 μ mol) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に0°C で水素化アルミニウムリチウム (135mg, 3.56mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に0°C で水 (135 μ L)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (135 μ L)、水 (405 μ L) を加え、セライトろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (177mg, 83%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) δ (ppm): 1.85(1H,t,J=6.0Hz), 4.75(2H,d,J=6.0Hz), 6.64(1H,s), 6.97(1H,dd,J=2.0Hz,8.4Hz), 7.01(2H,dd,J=1.1Hz,8.8Hz), 7.08-7.13(2H,m), 7.33(2H,dd,J=7.5Hz,8.6Hz), 7.48(1H,d,J=8.4Hz).

- [0306] [製造例49-1-3] 2-(6-フェノキシベンゾフラン-2-イルメチル)-イソインドル-1, 3-ジオン

製造例49-1-2に記載の(6-フェノキシベンゾフラン-2-イル)-メタノール (177mg, 737 μ mol) のテトラヒドロフラン (4mL) 溶液に、0°C でフタルイミド (119m

g、811 μ mol)、トリフェニルホスフィン(232mg、884 μ mol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(403 μ L、884mmol)を加え、室温で4時間半撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(209mg、77%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.94(2H,s), 6.90(1H,s), 6.94(1H,dd,J=2.2Hz,8.4Hz), 6.98(2H,dd,J=1.1Hz,8.9Hz), 7.11(1H,dt,J=1.1Hz,7.5Hz), 7.22(1H,d,J=1.8Hz), 7.36(2H,dd,J=7.5Hz,8.6Hz), 7.58(1H,d,J=8.6Hz), 7.86–7.94(4H,m).

- [0307] [製造例49-1-4] C-(6-フェノキシベンゾフラン-2-イル)-メチルアミン
製造例49-1-3に記載の2-(6-フェノキシベンゾフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン(209mg、566 μ mol)のエタノール(5mL)溶液に、室温でヒドラジン-水和水(549 μ L、11.3mmol)を加え、加熱還流下1時間撹拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(92mg、68%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.80(2H,s), 6.67(1H,d,J=0.92Hz), 6.92(1H,dd,J=2.2Hz,8.4Hz), 6.98(2H,dd,J=1.1Hz,8.8Hz), 7.11(1H,dt,J=1.1Hz,7.5Hz), 7.21(1H,s), 7.37(2H,dd,J=7.5Hz,8.4Hz), 7.56(1H,d,J=8.4Hz).

- [0308] [実施例50] 2,6-ジアミノ-N-(6-フェノキシベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例1と同様の手法により、製造例49-1-4に記載のC-(6-フェノキシベンゾフラン-2-イル)-メチルアミンと製造例1-1-4に記載の2,6-ジアミノニコチン酸から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.50(2H,d,J=5.7Hz), 5.68(1H,d,J=8.6Hz), 6.12(2H,brs), 6.69(1H,s), 6.93(1H,dd,J=2.0Hz,8.4Hz), 6.97(2H,brs), 6.98(2H,d,J=8.1Hz), 7.11(1H,t,J=7.5Hz), 7.25(1H,d,J=1.8Hz), 7.37(2H,t,J=8.2Hz), 7.57(1

H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, d, J=8.6Hz), 8.38(1H, t, J=5.7Hz).

- [0309] [実施例51] 2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例1と同様の手法により、製造例7-1-6に記載のC-(5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミンと製造例1-1-4に記載の2, 6-ジアミノニコチン酸から標記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.48(2H, d, J=5.7Hz), 5.10(2H, s), 5.68(1H, d, J=8.4Hz), 6.11(2H, s), 6.60(1H, s), 6.91(1H, dd, J=2.8Hz, 9.0Hz), 6.96(2H, s), 7.17(1H, d, J=2.4Hz), 7.32(1H, t, J=7.3Hz), 7.37-7.41(3H, m), 7.44(2H, t, J=7.3Hz), 7.68(1H, d, J=8.6Hz), 8.37(1H, t, J=5.7Hz).

- [0310] [実施例52] N-(5-アリルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-2, 6-ジアミノ-ニコチンアミド

実施例2と同様の手法により、製造例52-1に記載の2, 6-ジアミノ-N-(5-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミドとアリルブロマイドから標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 339.34(MH⁺).

出発物質2, 6-ジアミノ-N-(5-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミドは以下の方法で合成した。

- [0311] [製造例52-1] 2, 6-ジアミノ-N-(5-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例2-1と同様の手法により、実施例51に記載の2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド(151mg, 389 μmol)から標記化合物(136mg、当量的)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.45(2H, s), 5.81(1H, d, J=8.8Hz), 6.53(1H, s), 6.65(1H, d, J=8.6Hz), 6.84(1H, s), 7.26(1H, d, J=8.6Hz), 7.89(1H, d, J=8.1Hz), 8.62(1H, s), 9.08(1H, s).

- [0312] [実施例53] 2, 6-ジアミノ-N-(5-シクロプロピルメトキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例52と同様の手法により、製造例52-1に記載の2, 6-ジアミノ-N-(5-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミドとシクロプロピルメチルブロマイドから標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 353.37(MH⁺)

- [0313] [実施例54] N-(5-アリルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

実施例5と同様の手法により、実施例7に記載の2-アミノ-N-(5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミドから標記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.46(3H,s), 4.40(2H,s), 4.54(2H,ddd,J=1.3 Hz,1.5Hz,5.3Hz), 4.71(2H,d,J=5.7Hz), 5.29(1H,ddd,J=1.3Hz,1.5Hz,11.9Hz), 5.43(1H,ddd,J=1.3Hz,1.5Hz,17.2Hz), 6.03-6.13(1H,m), 6.39(3H,brs), 6.61(1H,s), 6.72(1H,d,J=7.9Hz), 6.91(1H,dd,J=2.7Hz,8.8Hz), 7.01(1H,d,J=2.6Hz), 7.33(1H,d,J=9.0Hz), 7.65(1H,d,J=7.9Hz).

- [0314] [実施例55] 2-アミノ-N-(5-シクロプロピルメトキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

実施例54と同様の手法により、実施例7に記載の2-アミノ-N-(5-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミドから標記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.36(2H,dt,J=4.8Hz,5.9Hz), 0.65(2H,dt,J=4.8Hz,5.9Hz), 1.26-1.31(1H,m), 3.46(3H,s), 3.82(2H,d,J=7.0Hz), 4.40(2H,s), 4.71(2H,d,J=5.7Hz), 6.39(3H,brs), 6.60(1H,d,J=0.73Hz), 6.72(1H,d,J=7.9Hz), 6.90(1H,dd,J=2.6Hz,8.8Hz), 6.98(1H,d,J=2.6Hz), 7.33(1H,d,J=8.8Hz), 7.65(1H, d, J=8.1Hz).

- [0315] [実施例56] 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(5-メトキシメチル-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例47と同様の手法により、製造例56-1-5に記載の2-アミノ-N-(5-ブロモ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミドから標記

化合物を得た。

MS m/e (ESI) 356.29(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.39(3H,s), 3.46(3H,s), 4.41(2H,s), 4.53(2H,s), 4.74(2H,d,J=5.7Hz), 6.44(3H,brs), 6.61(1H,s), 6.72(1H,d,J=7.9Hz), 7.25-7.26(1H,m), 7.42(1H,d,J=8.6Hz), 7.51(1H,s), 7.67(1H,d,J=7.9Hz).

出発物質 2-アミノ-N-(5-ブロモベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メキシメチルニコチンアミドは以下の方法で合成した。

- [0316] [製造例56-1-1] 5-ブロモベンゾフラン-2-カルボキシリック アシッド エチル エステル

製造例1-2-1と同様の手法により、5-ブロモサリチルアルデヒド(7.05g、35.1mmol)から標記化合物(7.29g、77%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.31(3H,dt,J=1.8Hz,7.1Hz), 4.35(2H,dq,J=1.8Hz,7.1Hz), 7.65(1H,ddd,J=0.37Hz,1.7Hz,8.8Hz), 7.70-7.73(2H,m), 8.01(1H,t,J=1.7Hz).

- [0317] [製造例56-1-2] (5-ブロモベンゾフラン-2-イル)-メタノール

水素化アルミニウムリチウム(706mg、18.6mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に塩化アルミニウム(2.98g、22.3mmol)を加え、テトラヒドロフランに塩化アルミニウムが溶解するまで攪拌した。続いて、反応溶液に製造例56-1-1に記載の5-ブロモベンゾフラン-2-カルボキシリック アシッド エチル エステル(1.00g、3.72mmol)を0℃に加え、20分間0℃で攪拌した。反応溶液にアンモニア水を加え、セライトろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(780mg、92%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.57(2H,d,J=5.6Hz), 5.54(1H,t,J=5.9Hz), 6.75(1H,s), 7.41(1H,dd,J=2.0Hz,8.4Hz), 7.53(1H,d,J=8.6Hz), 7.81(1H,d,J=2.0Hz).

- [0318] [製造例56-1-3] 2-(5-ブロモベンゾフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例1-2-3と同様の手法により、製造例56-1-2に記載の(5-ブロモ-ベンゾフラン-2-イル)-メタノール(780mg、3.44mmol)から、標記化合物(1.24g、当量的)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.97(2H,s), 6.90(1H,s), 7.41(1H,ddd,J=2.4Hz,2.8Hz,8.8Hz), 7.53(1H,dd,J=1.2Hz,8.8Hz), 7.80(1H,t,J=2.2Hz), 7.87-7.95(4H,m).

[0319] [製造例56-1-4] C-(5-ブロモ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミン

製造例1-2-4と同様の手法により、製造例56-1-3に記載の2-(5-ブロモ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン(1.24g、3.48mmol)から、標記化合物(976mg、当量的)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.82(2H,s), 6.68(1H,s), 7.37(1H,dd,J=2.2Hz,8.6Hz), 7.49(1H,d,J=8.6Hz), 7.78(1H,d,J=1.8Hz).

[0320] [製造例56-1-5] 2-アミノ-N-(5-ブロモ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

製造例56-1-4に記載のC-(5-ブロモ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミン(455mg、2.01mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、室温で製造例4-1-5に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸(293mg、1.61mmol)、トリエチルアミン(700 μL 、5.03mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.07g、2.41mmol)を加え、12時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(255mg、33%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.35(3H,s), 4.30(2H,s), 4.60(2H,d,J=5.1Hz), 6.62(1H,d,J=7.9Hz), 6.75(1H,s), 7.15(2H,brs), 7.40(1H,ddd,J=0.9Hz,1.1Hz,8.6Hz), 7.54(1H,d,J=8.6Hz), 7.80(1H,d,J=2.2Hz), 8.00(1H,d,J=8.1Hz), 9.05(1H,t,J=5.9Hz).

- [0321] [実施例57] 2-アミノ-N-(5-ブチル-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

実施例56の副生成物として標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 368.32(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 0.924(3H,t,J=7.2Hz), 1.35(2H,dt,J=7.2Hz,7.6Hz), 1.57-1.65(2H,m), 2.67(2H,t,J=7.6Hz), 3.45(3H,s), 4.40(2H,s), 4.72(2H,d,J=5.7Hz), 6.39(3H,brs), 6.62(1H,s), 6.71(1H,dd,J=0.6Hz,7.9Hz), 7.09(1H,d,J=7.0Hz), 7.32-7.35(2H,m), 7.64(1H,d,J=7.7Hz).

- [0322] [実施例58] 2-アミノ-N-(6-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例4と同様の手法により、製造例1-2-4に記載のC-(6-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミンと2-アミノニコチン酸から標記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.53(2H,d,J=5.3Hz), 5.11(2H,s), 6.56(1H,dd,J=7.7Hz,7.9Hz), 6.64(1H,s), 6.90(1H,dd,J=2.2Hz,8.4Hz), 7.07(2H,s), 7.22(1H,d,J=1.8Hz), 7.30(1H,t,J=7.5Hz), 7.37(2H,t,J=7.9Hz), 7.42(1H,d,J=8.4Hz), 7.43-7.45(2H,m), 7.93(1H,dd,J=1.8Hz,8.0Hz), 8.06(1H,dd,J=1.7Hz,4.8Hz), 8.98(1H,t,J=5.3Hz).

- [0323] 実施例59から実施例72は、実施例5と同様の手法により、製造例59-1に記載の2-アミノ-N-(6-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミドから合成し、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製し標記化合物を得た。

- [0324] [実施例59] 2-アミノ-N-(6-エトキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 312.13(MH⁺)

出発物質2-アミノ-N-(6-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミドは以下の方法で合成した。

- [0325] [製造例59-1] 2-アミノ-N-(6-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-

ニコチンアミド

実施例58に記載の2-アミノ-N-(6-ベンジルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド(323mg, 865 μ mol)のトリフルオロ酢酸溶媒に0°Cでチオアニソール(406 μ L, 3.46mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウムと水を0°Cに加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(219mg, 89%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.50(2H, d, J=5.1Hz), 6.55-6.58(1H, m), 6.58(1H, s), 6.68(1H, d, J=8.2Hz), 6.85(1H, d, J=1.8Hz), 7.07(2H, brs), 7.30(1H, d, J=8.2Hz), 7.93(1H, dd, J=1.5Hz, 7.7Hz), 8.06(1H, d, J=6.0Hz), 8.96(1H, t, J=5.3Hz), 9.44(1H, brs).

- [0326] [実施例60] 2-アミノ-N-(6-プロポキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 326.17(MH $^+$)

- [0327] [実施例61] 2-アミノ-N-(6-ブトキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 340.22(MH $^+$)

- [0328] [実施例62] 2-アミノ-N-(6-ペンチルオキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 354.26(MH $^+$)

- [0329] [実施例63] 2-アミノ-N-(6-イソブトキシ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 340.37(MH $^+$)

- [0330] [実施例64] 2-アミノ-N-(6-(3-メチル-ブトキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 354.37(MH $^+$)

- [0331] [実施例65] 2-アミノ-N-(6-(2-メチル-ブトキシ)-ベンゾフラン-2-イル

メチル)－ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 354.29(MH⁺)

- [0332] [実施例66] 2－アミノ－N－(6－(2, 2－ジメチル－プロポキシ)－ベンゾフラン－2－イルメチル)－ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 354.32(MH⁺)

- [0333] [実施例67] N－(6－アリルオキシ－ベンゾフラン－2－イルメチル)－2－アミノ－ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 324.33(MH⁺)

- [0334] [実施例68] 2－アミノ－N－(6－(3－メチル－ブト－2－エニルオキシ)－ベンゾフラン－2－イルメチル)－ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 352.35(MH⁺)

- [0335] [実施例69] 2－アミノ－N－(6－ブト－2－エニルオキシ－ベンゾフラン－2－イルメチル)－ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 338.28(MH⁺)

- [0336] [実施例70] 2－アミノ－N－(6－プロポ－2－イニルオキシ－ベンゾフラン－2－イルメチル)－ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 322.27(MH⁺)

- [0337] [実施例71] 2－アミノ－N－(6－ブト－2－イニルオキシ－ベンゾフラン－2－イルメチル)－ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 336.34(MH⁺)

- [0338] [実施例72] 2－アミノ－N－(6－シクロプロピルメトキシ－ベンゾフラン－2－イルメチル)－ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 338.34(MH⁺)

- [0339] [実施例73] 2－アミノ－N－(6－シクロプロピルメトキシ－1H－インドール－2－イルメチル)－6－メトキシメチル－ニコチンアミド

実施例4と同様の手法により、製造例73－1－5に記載のC－(6－シクロプロピルメトキシ－1H－インドール－2－イル)－メチルアミンと実施例4－1－5に記載の2－アミノ－6－メトキシメチルニコチン酸から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.30–0.34(2H,m), 0.54–0.58(2H,m), 1.20–1.26(1H,m), 3.34(3H,s), 3.77(2H,d,J=7.0Hz), 4.29(2H,s), 4.51(2H,s), 6.18(1H,s), 6.59–6.62(2H,m), 6.83(1H,d,J=2.2Hz), 7.12(2H,brs), 7.29(1H,d,J=8.6Hz), 7.98(1H,d,J=7.9Hz), 8.87(1H,brs), 10.67(1H,s).

出発物質C-(6-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メチルアミンは以下の方法で合成した。

- [0340] [製造例73-1-1] 6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボキシリック アシッド メチル エステル

6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキシリック アシッド メチル エステル(500mg, 2.44mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液に、 -78°C でボロン トリブロマイド(12.2mL, 12.2mmol)を加え、窒素雰囲気下 0°C で50分攪拌した。反応溶液に 0°C で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(395mg, 85%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.92(3H,s), 4.97(1H,s), 6.74(1H,dd,J=2.2Hz, 8.6Hz), 6.82(1H,s), 7.16(1H,dd,J=1.1Hz, 2.2Hz), 7.54(1H,d,J=8.8Hz), 8.70(1H, brs).

- [0341] [製造例73-1-2] 6-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-カルボキシリック アシッド メチル エステル

製造例73-1-1に記載の6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボキシリック アシッド メチル エステル(395mg, 2.07mmol)のテトラヒドロフラン(8mL)溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液(414 μL , 2.07mmol)を加え、減圧下濃縮した。残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)溶液に、室温でシクロプロピルメチルブロマイド(241 μL , 2.48mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。更に、 50°C で4時間攪拌した後、反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:

1)で精製し、標記化合物(297mg、59%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.36–0.40(2H,m), 0.64–0.69(2H,m), 1.28–1.35(1H,m), 3.84(2H,d,J=7.0Hz), 3.92(3H,s), 6.81(1H,d,J=2.2Hz), 6.85(1H,dd,J=2.2Hz,8.8Hz), 7.15(1H,dd,J=0.92Hz,2.0Hz), 7.55(1H,d,J=8.8Hz), 8.70(1H,brs).

[0342] [製造例73-1-3] (6-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノール

製造例1-2-2と同様の手法により、実施例73-1-2に記載の6-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-カルボキシリック アシッド メチル エステル(297mg、1.21mmol)から標記化合物(197mg、75%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.35–0.38(2H,m), 0.63–0.67(2H,m), 1.29–1.33(1H,m), 1.69(1H,t,J=5.6Hz), 3.83(2H,d,J=6.8Hz), 4.79(2H,d,J=6.0Hz), 6.33(1H,dd,J=0.80Hz,2.4Hz), 6.79(1H,dd,J=2.4Hz,8.4Hz), 6.84(1H,d,J=2.0Hz), 7.43(1H,d,J=8.8Hz), 8.18(1H,brs).

[0343] [製造例73-1-4] 6-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-カルバルデヒド

製造例73-1-3に記載の(6-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノール(197mg、907 μmol)のジクロロメタン(5mL)溶液に、室温で二酸化マンガン(789mg、9.07mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(144mg、74%)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3): 0.37–0.41(2H,m), 0.65–0.70(2H,m), 1.28–1.34(1H,m), 3.86(2H,d,J=6.8Hz), 6.79(1H,d,J=2.0Hz), 6.87(1H,dd,J=2.2Hz,8.8Hz), 7.20(1H,dd,J=0.92Hz,2.2Hz), 7.60(1H,d,J=8.8Hz), 8.93(1H,brs), 9.72(1H,s).

[0344] [製造例73-1-5] C-(6-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メチルアミン

製造例73-1-4に記載の6-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-カルバルデヒド(144mg、669 μmol)のアンモニア-メタノール(5mL)溶液に、ラネー

ニッケルを加え、水素雰囲気下室温で8時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製し、標記化合物（91mg、63%）を淡褐色油状物として得た。

。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃): 0.34–0.38(2H,m), 0.62–0.67(2H,m), 1.26–1.32(1H,m), 3.83(2H,d,J=7.0Hz), 4.02(2H,s), 6.24(1H,s), 6.77(1H,dd,J=2.2Hz,8.6Hz), 6.84(1H,d,J=2.2Hz), 7.40(1H,d,J=8.6Hz), 8.35(1H,brs).

[0345] [実施例74. 2] 6-ジアミノ-N-(6-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例1と同様の手法により、製造例73-1-5に記載のC-(6-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メチルアミンと実施例1-1-4に記載の2, 6-ジアミノニコチン酸から標記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.00–0.026(2H,m), 0.22–0.27(2H,m), 0.86–0.94(1H,m), 3.46(2H,d,J=6.8Hz), 4.14(2H,d,J=5.5Hz), 5.36(1H,d,J=8.6Hz), 5.77(2H,s), 5.82(1H,s), 6.28(1H,dd,J=2.4Hz,8.6Hz), 6.53(1H,d,J=2.4Hz), 6.67(2H,brs), 6.97(1H,d,J=8.6Hz), 7.36(1H,d,J=8.6Hz), 7.93(1H,t,J=5.9Hz), 10.25(1H,s).

[0346] [実施例75] 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(2-フェノキシメチル-ベンゾフラン-5-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例4と同様の手法により、製造例75-1-3に記載のC-(2-フェノキシメチル-ベンゾフラン-5-イル)-メチルアミンと製造例4-1-5に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸から標記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.45(3H,s), 4.39(2H,s), 4.76(2H,d,J=5.2Hz), 5.17(2H,s), 6.03(1H,brs), 6.42(2H,brs), 6.68–6.70(1H,m), 6.76–6.77(1H,m), 6.98–7.04(3H,m), 7.29–7.34(3H,m), 7.46–7.49(1H,m), 7.54(1H,d,J=1.2Hz), 7.60(1H,d,J=8.0Hz).

出発物質C-(2-フェノキシメチル-ベンゾフラン-5-イル)-メチルアミンは以下の方法で合成した。

[0347] [製造例75-1-1] 5-ヨード-2-フェノキシメチル-ベンゾフラン

5-ヨード-2-メチルベンゾフラン(500mg, 1.94mmol)の四塩化炭素(28mL)溶液にN-ブロモスクシンイミド(410mg, 2.3mmol)と2,2-アゾビス(イソブチロニトリル)(47.8mg, 0.291mmol)を加えた。この混合液を加熱還流下2時間45分撹拌した。反応混合液を放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、2-ブロモメチル-5-ヨード-ベンゾフラン(320mg, 49%)を得た。

2-ブロモメチル-5-ヨード-ベンゾフラン(270mg, 0.801mmol)とフェノール(113mg, 1.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に炭酸カリウム(332mg, 2.4mmol)を加えた。その混合液を室温にて14時間撹拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:1)にて精製し、標記化合物(251mg, 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.16(2H,s), 6.72(1H,s), 6.98–7.02(3H,m), 7.28–7.33(3H,m), 7.57(1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.89(1H,d,J=1.6Hz).

[0348] [製造例75-1-2] 2-フェノキシメチル-ベンゾフラン-5-カルボニトリル

製造例75-1-1に記載の5-ヨード-2-フェノキシメチル-ベンゾフラン(250mg, 0.714mmol)の1-メチル-2-ピロリジノン(10mL)溶液にシアン化亜鉛(168mg, 1.43mmol)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(165mg, 0.143mmol)を加えた。その混合物を130℃で3時間撹拌した。反応混合物に氷水および濃アンモニア水を加え撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、標記化合物(27mg, 15%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.19(2H,s), 6.85(1H,s), 7.00–7.04(3H,m), 7.31–7.35(2H,m), 7.58(2H,d,J=1.2Hz), 7.91(1H,m).

[0349] [製造例75-1-3] C-(2-フェノキシメチル-ベンゾフラン-5-イル)-メチルアミン

水素化アルミニウムリチウム(19mg, 0.5mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)懸濁液に製造例75-1-2に記載の2-フェノキシメチルーベンゾフラン-5-カルボニトリル(25mg, 0.1mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を滴下した。その混合物を室温で3時間45分攪拌した。反応混合物に氷水を加え攪拌した後、セライトを用いて不溶物を取り除き、酢酸エチルで洗い込みを行った。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより標記化合物(12mg, 47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.90(2H,s), 5.16(2H,s), 6.82(1H,d,J=8.0Hz), 6.98-7.03(2H,m), 7.21-7.25(2H,m), 7.29-7.33(2H,m), 7.44-7.52(2H,m).

[0350] [実施例76] 2-アミノ-N-(2-(4-フルオロベンジル)-ベンゾフラン-5-イルメチル)-6-メトキシメチルーニコチンアミド

実施例4と同様の手法により、製造例76-1-4に記載のC-(2-(4-フルオロベンジル)-ベンゾフラン-5-イル)-メチルアミンと製造例4-1-5に記載の2-アミノ-6-メトキシメチルーニコチン酸から標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.44(3H,s), 4.07(2H,s), 4.38(2H,s), 7.64(2H,d,J=5.6Hz), 6.31(1H,brs), 6.35(1H,s), 6.41(2H,brs), 6.67(1H,d,J=7.6Hz), 6.99-7.03(2H,m), 7.18-7.26(3H,m), 7.38(1H,d,J=8.4z), 7.45(1H,s), 7.58(1H,d,J=8.0Hz).

出発物質C-(2-(4-フルオロベンジル)-ベンゾフラン-5-イル)-メチルアミンは以下の方法で合成した。

[0351] [製造例76-1-1] 2-(4-フルオロベンジル)-ベンゾフラン-5-カルバルデヒド

2-(4-フルオロベンゾイル)-1-ベンゾフラン-5-カルバルデヒド(500mg, 1.86mmol)とエチレングリコール(2.31g, 37.2mmol)をトルエン(20mL)に懸濁し、(1S)-(+)-10-カンファースルホニック アシッド(30mg)を加えた。この懸濁液を2時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をガラスフィルターを用いて濾過し、そのろ液をNH-

シリカゲルを付したグラスフィルターで濾過した。そのろ液を減圧下にて濃縮することにより(5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-ベンゾフラン-2-イル)-(4-フルオロフェニル)-メタン(377mg, 65%)を得た。

(5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-ベンゾフラン-2-イル)-(4-フルオロフェニル)-メタン(370mg, 1.18mmol)のエチレングリコール(5mL)懸濁液にヒドラジン1水和物(165mg, 2.8mmol)と水酸化カリウム(152mg, 2.71mmol)を加えた。その懸濁液を100℃で2時間攪拌後、さらに160℃に昇温し1時間攪拌した。反応混合物を放冷後、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-2-(4-フルオロベンジル)-ベンゾフラン(151mg, 43%)を得た。

[0352] 氷冷下、5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-2-(4-フルオロベンジル)-ベンゾフラン(100mg, 0.335mmol)と四臭化炭素(222mg, 0.67mmol)の塩化メチレン(4mL)溶液にトリフェニルホスフィン(176mg, 0.67mmol)の塩化メチレン(1mL)溶液を滴下した。

[0353] この混合溶液を1時間氷冷下攪拌した後、室温にて14時間攪拌した。反応混合液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、標記化合物(84mg, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.08(2H, brs), 6.45(1H, m), 6.98-7.02(2H, m), 7.23-7.26(2H, m), 7.48(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.76(1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 9.99(1H, s).

[0354] [製造例76-1-2] (2-(4-フルオロベンジル)-ベンゾフラン-5-イル)-メタノール

製造例76-1-1に記載の2-(4-フルオロベンジル)-ベンゾフラン-5-カルバルデヒド(84mg, 0.33mmol)のメタノール(5mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(18.7mg, 0.495mmol)を加えた。

[0355] その混合物を30分間室温にて攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮するこ

とにより標記化合物(83mg、98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.07(2H,s), 4.73(2H,s), 6.35(1H,m), 6.99–7.03(2H,m), 7.20–7.27(3H,m), 7.38(1H,d,J=8.4Hz), 7.47(1H,m).

- [0356] [製造例76-1-3] 2-(2-(4-フルオロ-ベンジル)-ベンゾフラン-5-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例76-1-2に記載の(2-(4-フルオロ-ベンジル)-ベンゾフラン-5-イル)-メタノール(83mg、0.324mmol)、テトラヒドロフラン(5mL)溶液にトリフェニルホスフィン(93.5mg、0.356mmol)、フタルイミド(52.4mg、0.356mmol)そしてジエチルアゾジカルボキシレート(62.1mg、0.356mmol)を加えた。その混合液を室温にて14時間撹拌した。反応混合液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、標記化合物(81mg、65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.04(2H,s), 4.90(2H,s), 6.33(1H,s), 6.96–7.01(2H,m), 7.20–7.24(2H,m), 7.32–7.33(2H,m), 7.57(1H,s), 7.68–7.70(2H,m), 7.82–7.84(2H,m).

- [0357] [製造例76-1-4] C-(2-(4-フルオロ-ベンジル)-ベンゾフラン-5-イル)-メチルアミン

製造例76-1-3に記載の2-(2-(4-フルオロ-ベンジル)-ベンゾフラン-5-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン(81mg、0.21mmol)のエタノール(5mL)とテトラヒドロフラン(3mL)混合溶液にヒドラジン1水和物(52.6mg、1.05mmol)を加えた。その混合液を加熱還流下3時間撹拌した。反応液を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより標記化合物(42mg、78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.91(2H,s), 4.06(2H,s), 6.34(1H,s), 6.98–7.03(2H,m), 7.16(1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.23–7.27(2H,m), 7.35(1H,d,J=8.4Hz), 7.41(1H,s).

- [0358] [実施例77] 2-アミノ-N-(6-ベンジルオキシ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル

メチル)-6-メキシメチル-ニコチンアミド

実施例4と同様の手法により、製造例77-1-5に記載のC-(6-ベンジルオキシ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-メチルアミンと製造例4-1-5に記載の2-アミノ-6-メキシメチル-ニコチン酸から標記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.46(3H,s), 4.40(2H,s), 4.80-4.81(2H,m), 5.12(2H,s), 6.37-6.40(3H,m), 6.70(1H,d,J=8.0Hz), 7.05(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 7.16(1H,s), 7.33-7.35(2H,m), 7.38-7.42(2H,m), 7.44-7.47(2H,m), 7.59-7.62(2H,m).

出発物質C-(6-ベンジルオキシ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-メチルアミンは以下の方法で合成した。

[0359] [製造例77-1-1] 6-メキシ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシリック アシッド エチル エステル

2-フルオロ-4-メキシベンズアルデヒド(5.0g, 32.5mmol)と2-メルカプト-アセテート(3.56mL, 32.5mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液に炭酸カリウム(12.1g, 87.5mmol)を加えた。その混合物を室温にて5時間撹拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を分離し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。そのろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=20:1から10:1)とNH-シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、標記化合物(6.72g, 88%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.41(3H,t,J=7.2Hz), 3.90(3H,s), 4.39(2H,q,J=7.2Hz), 7.02(1H,dd,J=2.4,9.0Hz), 7.29(1H,d,J=2.4Hz), 7.74(1H,d,J=9.0Hz), 7.97(1H,s).

[0360] [製造例77-1-2] (6-メキシ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例77-1-1に記載の6-メキシ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシリック アシッド エチル エステル(5.0g, 21.1mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(2.0g, 52.8mmol)を加えた。その懸濁液を室温にて30分間撹拌した。その反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分

離し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (4. 1g、定量的)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.92(1H,t,J=6.0Hz), 3.86(3H,s), 4.87(2H,d, J=6.0Hz), 6.97(1H,dd,J=2.4,8.8Hz), 7.12(1H,s), 7.29(1H,d,J=2.4Hz), 7.60(1H,d,J=8.8Hz).

- [0361] [製造例77-1-3] 2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例77-1-2に記載の(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-メタノール (4. 1g, 21. 1mmol) のテトラヒドロフラン (40mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (3. 32mL, 21. 1mmol)、フタルイミド (3. 1g, 21. 1mmol) そしてトリフェニルホスフィン (5. 53g, 21. 1mmol) を加えた。その混合物を室温で3時間攪拌した。その反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル=10:1から4:1) にて精製し、標記化合物 (2. 34g、34%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.83(3H,s), 5.06(2H,s), 6.94(1H,dd,J=2.4,8.8Hz), 7.21(1H,d,J=2.4Hz), 7.58(1H,d,J=8.8Hz), 7.70-7.78(3H,m), 7.85-7.89(2H,m).

- [0362] [製造例77-1-4] 2-(6-ベンジルオキシベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル-イソインドール-1, 3-ジオン

氷冷下、製造例77-1-3に記載の2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル-イソインドール-1, 3-ジオン (1. 0g, 3. 09mmol) の塩化メチレン (10mL) 溶液に三臭化ホウ素のヘプタン溶液 (1M) (15. 5mL, 15. 5mmol) を滴下した。その混合溶液を0℃で4時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより2-(6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン (540mg、57%) を得た。

2-(6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)-イソインドール-1,

3-ジオン(121mg, 0.391mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に炭酸カリウム(162mg, 1.17mmol)とベンジルプロマイド(70 μ L, 0.587mmol)を加えた。その混合物を100℃にて30分間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。そのろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1から4:1、次に1:1)にて精製し、標記化合物(144mg, 92%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.05(2H,s), 5.09(2H,s), 7.00–7.03(2H,m), 7.26–7.45(4H,m), 7.58–7.60(1H,m), 7.70–7.72(2H,m), 7.82–7.87(3H,m), 7.98–8.00(1H,m).

[0363] [製造例77-1-5] C-(6-ベンジルオキシ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例77-1-4に記載の2-(6-ベンジルオキシ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン(144mg, 0.36mmol)のエタノール(5 mL)溶液にヒドラジン1水和物(18.7mg, 0.374mmol)を加えた。その混合溶液を加熱還流下4時間攪拌した。その反応混合溶液を放冷し、そこに水を加えた後、減圧下全体の溶液量が半分になるまで濃縮した。その溶液を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、2N水酸化ナトリウム水溶液と水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより標記化合物(104mg、定量的)を得た。このアミンは精製することなく次の反応に用いた。

[0364] [実施例78] 2, 6-ジアミノ-N-(6-ベンジルオキシ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例1と同様の手法により、製造例77-1-5に記載のC-(6-ベンジルオキシ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-メチルアミンと製造例1-1-4に記載の2, 6-ジアミノニコチン酸から標記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.51(2H,brs), 4.77(2H,d,J=6.0Hz), 5.12(2H,s), 5.78(1H,d,J=8.4Hz), 6.11(1H,brs), 6.45(2H,brs), 7.04(1H,dd,J=2.4,8.8Hz), 7.13(1H,s), 7.31–7.35(2H,m), 7.37–7.41(3H,m), 7.44–7.46(2H,m), 7.59(1H,d,

$J=8.8\text{Hz}$).

- [0365] [実施例79] 2-アミノ-N-(5-ブロモ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

製造例56-1-4に記載のC-(5-ブロモ-ベンゾフラン-2-イル)-メチルアミン(455mg, 2.01mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、室温で製造例4-1-5に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸(293mg, 1.61mmol)、トリエチルアミン(700 μL , 5.03mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.07g, 2.41mmol)を加え、12時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(255mg, 33%)を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.35(3H,s), 4.30(2H,s), 4.60(2H,d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.62(1H,d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.75(1H,s), 7.15(2H,brs), 7.40(1H,ddd, $J=0.9\text{Hz}, 1.1\text{Hz}, 8.6\text{Hz}$), 7.54(1H,d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.80(1H,d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.00(1H,d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.05(1H,t, $J=5.9\text{Hz}$).

- [0366] [実施例80] 2,6-ジアミノ-N-(6-(2-フェノキシ-エトキシ)-ベンゾフラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

実施例2と同様の手法により標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 341.19(MH^+)

- [0367] [実施例81] 2-アミノ-N-(5-エトキシメチル-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

実施例47と同様の手法により製造例56-1-5に記載の2-アミノ-N-(5-ブロモ-ベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メトキシメチルニコチンアミドと製造例81-1に記載のトリブチル-エトキシメチル-スズから標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 370.21(MH^+)

- [0368] [製造例81-1] トリブチル-エトキシメチル-スズ

ジイソプロピルアミン(2.1mL, 15mmol)、テトラヒドロフラン(30mL)の混合物に

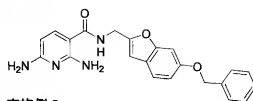
−78℃でn-ブチルリチウム(2.4M n-ヘキサン溶液、5.0mL、12mmol)を滴下し、同温で30分間攪拌した。同温で水素化トリブチルスズ(3.3mL、12mmol)を滴下後、氷冷下40分間攪拌した。反応液を−78℃に冷却し、その反応液にクロロメチル エチル エーテル(1.1mL、12mmol)を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温でさらに3時間攪拌した。反応液を水(100mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)そして、ジエチルエーテル(100mL)に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:ジエチルエーテル=30:1)にて精製し、標記化合物(2.8g、65%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.87–0.92(15H,m), 1.16(3H,t,J=7.0Hz), 1.26–1.35(6H,m), 1.43–1.55(6H,m), 3.36(2H,q,J=7.0Hz), 3.74(2H,t,J=6.5Hz).

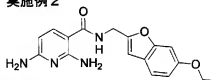
以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を以下の表1～表12に示す。

[0369] [表1]

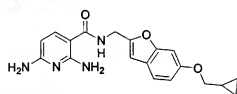
实施例 1



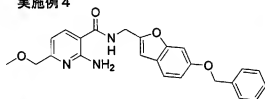
实施例 2



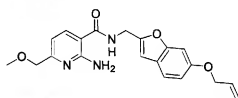
实施例 3



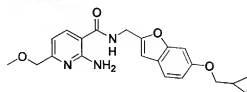
实施例 4



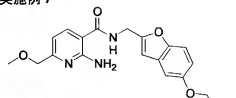
实施例 5



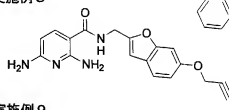
实施例 6



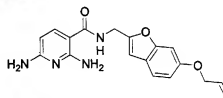
实施例 7



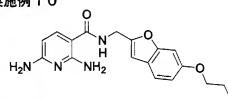
实施例 8



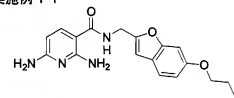
实施例 9



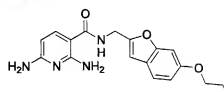
实施例 10



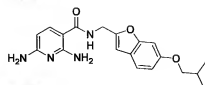
实施例 11



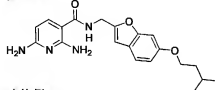
实施例 12



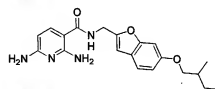
实施例 13



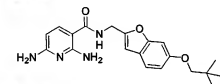
实施例 14



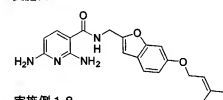
实施例 15



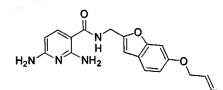
实施例 16



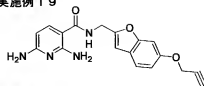
实施例 17



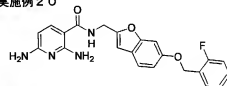
实施例 18



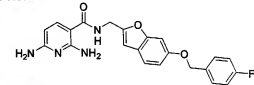
实施例 19



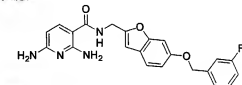
实施例 20



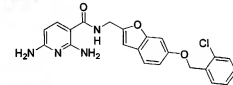
实施例 21



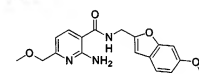
实施例 22



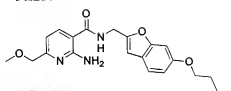
实施例 23



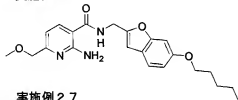
实施例 24



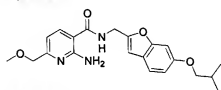
实施例 2 5



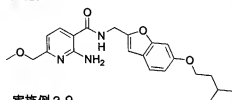
实施例 2 6



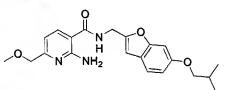
实施例 2 7



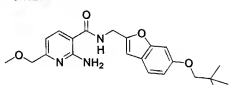
实施例 2 8



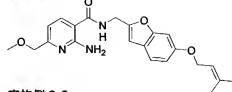
实施例 2 9



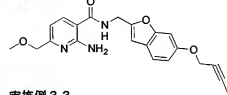
实施例 3 0



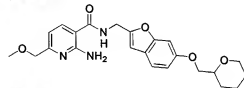
实施例 3 1



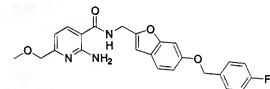
实施例 3 2



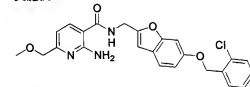
实施例 3 3



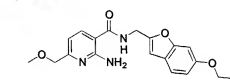
实施例 3 4



实施例 3 5

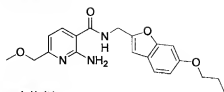


实施例 3 6

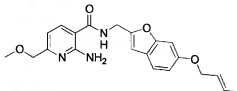


[0372] [表4]

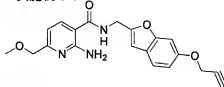
实施例 3 7



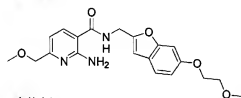
实施例 3 8



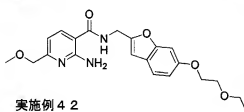
实施例 3 9



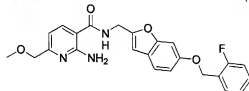
实施例 4 0



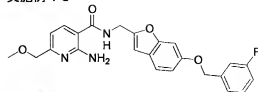
实施例 4 1



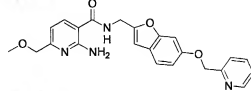
实施例 4 2



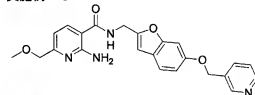
实施例 4 3



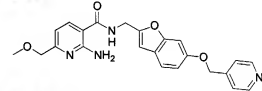
实施例 4 4



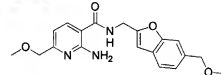
实施例 4 5



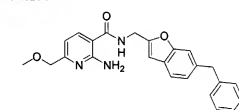
实施例 4 6



实施例 4 7

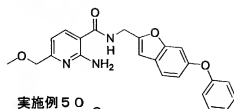


实施例 4 8

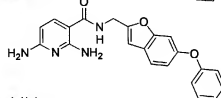


[0373] [表5]

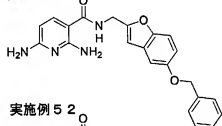
实施例 49



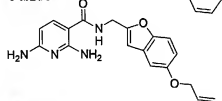
实施例 50



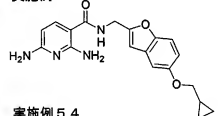
实施例 51



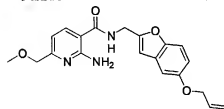
实施例 52



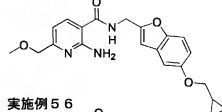
实施例 53



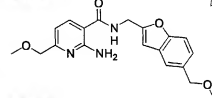
实施例 54



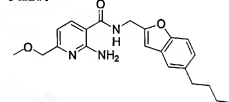
实施例 55



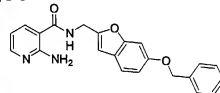
实施例 56



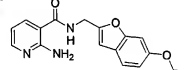
实施例 57



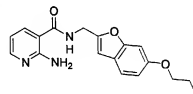
实施例 58



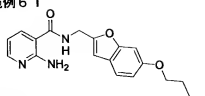
实施例 59



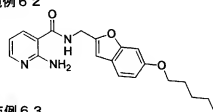
实施例 60



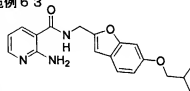
实施例 6 1



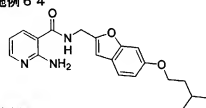
实施例 6 2



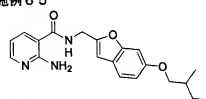
实施例 6 3



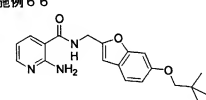
实施例 6 4



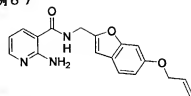
实施例 6 5



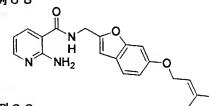
实施例 6 6



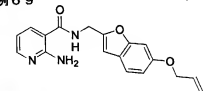
实施例 6 7



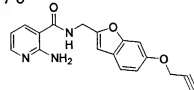
实施例 6 8



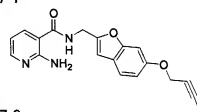
实施例 6 9



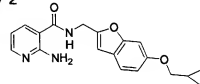
实施例 7 0



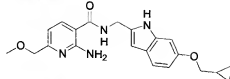
实施例 7 1



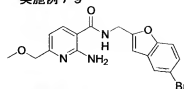
实施例 7 2



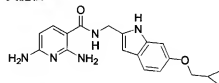
实施例 7 3



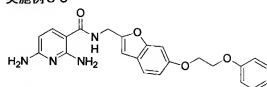
实施例 7 9



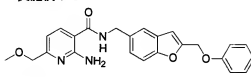
实施例 7 4



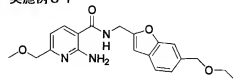
实施例 8 0



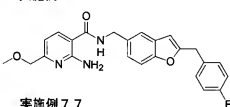
实施例 7 5



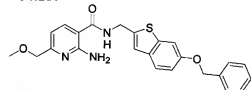
实施例 8 1



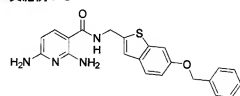
实施例 7 6



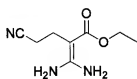
实施例 7 7



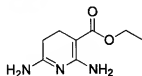
实施例 7 8



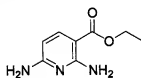
製造例 1-1-1



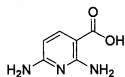
製造例 1-1-2



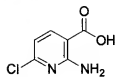
製造例 1-1-3



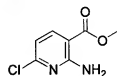
製造例 1-1-4



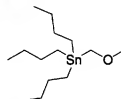
製造例 4-1-1



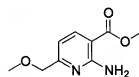
製造例 4-1-2



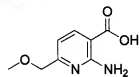
製造例 4-1-3



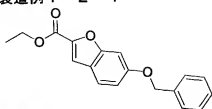
製造例 4-1-4



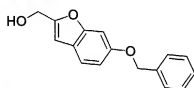
製造例 4-1-5



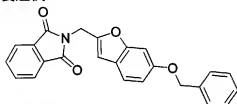
製造例 1-2-1



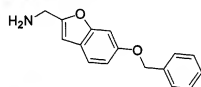
製造例 1-2-2



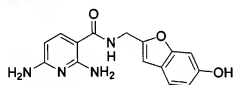
製造例 1-2-3



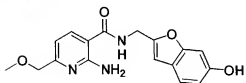
製造例 1-2-4



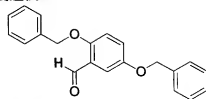
製造例 2-1



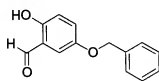
製造例 5-1



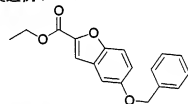
製造例 7-1-1



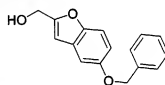
製造例 7-1-2



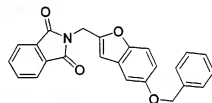
製造例 7-1-3



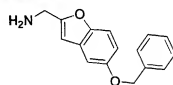
製造例 7-1-4



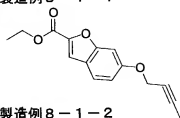
製造例 7-1-5



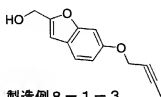
製造例 7-1-6



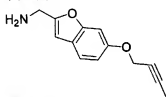
製造例 8-1-1



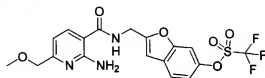
製造例 8-1-2



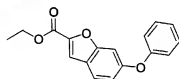
製造例 8-1-3



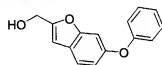
製造例 47-1



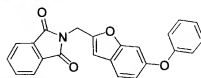
製造例 49-1-1



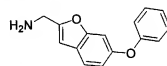
製造例 49-1-2



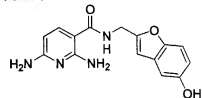
製造例 49-1-3



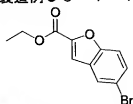
製造例 49-1-4



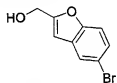
製造例 52-1



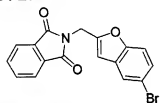
製造例 56-1-1



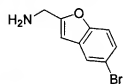
製造例 56-1-2



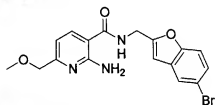
製造例 56-1-3



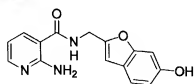
製造例 56-1-4



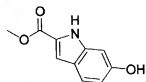
製造例 56-1-5



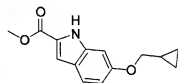
製造例 59-1



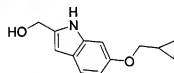
製造例 73-1-1



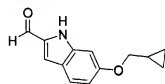
製造例 7 3-1-2



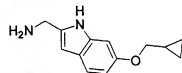
製造例 73-1-3



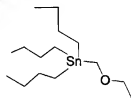
製造例 73-1-4



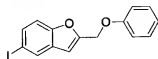
製造例 73-1-5



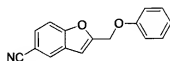
製造例 8 1-1



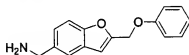
製造例 75-1-1



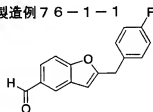
製造例 75-1-2



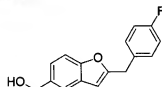
製造例 75-1-3



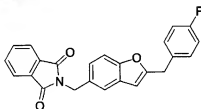
製造例 76-1-1



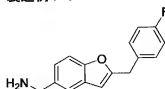
製造例 76-1-2



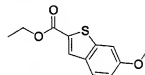
製造例 76-1-3



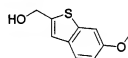
製造例 76-1-4



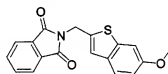
製造例 77-1-1



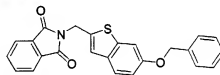
製造例 77-1-2



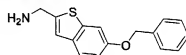
製造例 77-1-3



製造例 77-1-4



製造例 77-1-5



[0381] 本発明に係るピリジン誘導体(I)もしくはその塩またはそれらの水和物は、優れたGPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、抗カンジダ活性、抗アスペルギルス活性を示し、さらに、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防剤または治療剤として極めて有用である。

[0382] [薬理試験例]

本発明化合物(I)の有用性を示すため、本発明化合物(I)の抗真菌活性について、1. 抗カンジダ活性および抗アスペルギルス活性、2. マウスのカンジダ全身感染実験系での活性を測定した。

[0383] 1. 抗カンジダ活性及び抗アスペルギルス活性

(1) 菌液の調製

C. albicans E81022株は、サブローデキストロース液体培地(SDB)に30℃、48時間静置培養した菌液を1.3倍濃度のRPMI1640培地で10000倍希釈し、 $1 \sim 2 \times 10^4$ cells/mlの菌液に調製した。A. fumigatus Tsukuba株は、-80℃凍結保存株を1.3倍濃度のRPMI1640培地で1000倍希釈し、 $2 \sim 3 \times 10^3$ cells/mlの菌液に調製した。

[0384] (2) 薬剤希釈プレートの作製

U底96 wellプレートを用い、8検体/プレート(A~H)の検体希釈溶液を作製した。各プレートの1列目に滅菌蒸留水を240 μ l、2~12列目に4%ジメチルスルホキシド溶液を125 μ l分注した。秤量した検体をジメチルスルホキシドに溶解し、5 mg/mlの溶液を作製後、この溶液を準備したプレートの1列目に10 μ l添加し、プレート上で12段階2倍階段希釈(溶液125 μ l + 4%ジメチルスルホキシド溶液125 μ l)した。この検体希釈溶液を25 μ lずつMIC測定用の平底96 wellプレートに分注し、検体希釈プレートを作製した。

[0385] (3) 菌液の接種および培養

(1)で調製した菌液を、(2)で作製した被検化合物希釈液25 μ l/wellが入った平底96 wellプレートに75 μ l/well接種し、35℃で48時間、好氣的に静置培養した。

[0386] (4) MIC測定

一見して、コントロールと比較して菌の増殖を明らかに抑制した最小濃度を最小発育阻止濃度(MIC)とした。

[0387] 1. に記載の測定法で、以下の実施例で合成した代表的な化合物について、抗カンジダ活性及び抗アスペルギルス活性を測定した。その結果、表13、14に示す通り、本発明化合物は、抗カンジダ活性および抗アスペルギルス活性を有することが明らかとなった。

[0388] [表13]

実施例 番号	抗カンジダ活性 ($\mu\text{g/ml}$)	実施例 番号	抗カンジダ活 性($\mu\text{g/ml}$)	実施例 番号	抗カンジダ活 性($\mu\text{g/ml}$)
1	0.39	24	6.25	49	0.39
2	1.56	25	0.78	51	0.2
3	1.56	29	1.56	52	1.56
4	0.78	33	12.5	53	6.25
5	0.78	37	0.2	54	1.56
6	0.78	38	0.39	57	6.25
7	0.39	39	1.56	58	0.1
8	1.56	40	3.13	59	0.78
12	0.78	41	3.13	65	1.56
13	0.39	42	1.56	69	0.39
14	1.56	43	0.78	70	0.78
16	3.13	44	0.78	72	0.78
17	0.78	45	12.5	77	0.39
22	0.39	46	0.39	78	0.39
23	1.56	47	0.78	80	3.13

[0389] [表14]

実施例 番号	抗アスペルギルス活 性($\mu\text{g/ml}$)	実施例 番号	抗アスペルギルス活 性($\mu\text{g/ml}$)	実施例 番号	抗アスペルギルス活 性($\mu\text{g/ml}$)
1	1.56	38	0.78	57	1.56
2	3.13	39	1.56	58	1.56
3	0.78	40	3.13	59	3.13
4	3.13	42	3.13	65	3.13
5	0.78	43	6.25	69	0.39
6	1.56	44	6.25	70	1.56
7	1.56	45	12.5	72	1.56
12	1.56	47	1.56	73	25
13	1.56	49	6.25	77	3.13
16	6.25	51	0.78	78	1.56
22	1.56	52	0.78	79	12.5
24	3.13	53	6.25	81	6.25
29	6.25	54	0.39	—	—

[0390] 2. マウスのカンジダ全身感染実験系

(1) 接種菌液の調製

C. albicans E81022株を、サブローデキストロース寒天培地(SDA)に30℃、48時間

静置培養し、回収した菌体を滅菌生理食塩水に懸濁した。血球計算盤にて菌数を数え、 2×10^7 cells/mlとなるように滅菌生理食塩水で希釈したものを接種菌液とした。

[0391] (2).感染

接種菌液0.2 mlを4.5～5.5週齢の雌性ICR系マウス尾静脈へ接種した(4×10^6 cells/mouse)。

[0392] (3).治療

菌接種0.5～1時間後から4時間毎に3回、薬剤溶液(6.5%ジメチルスルホキシドおよび3.5%Tween80を含有する滅菌生理食塩水に溶解あるいは懸濁)0.2 mlを経口ゾンデを用い、胃内へ投与した。薬剤濃度は10 mg/kgとし、一群の動物数は5匹で行った。

[0393] (4).効果の判定

感染防御効果は、感染14日後まで生死を観察し、平均生存日数を算出することにより判定した。

[0394] その結果、表15に示す通り、本発明化合物を投与したマウスは、非投与群と比較して長期に亘り生存し、本発明の化合物がin vivoにおいても抗カンジダ活性を示すことが明らかとなった。

[0395] [表15]

実施例	平均生存日数
1	9.6
2	8.6
3	8.6
4	10.2
5	12.8
6	11.4
7	8.8
9	9.6
非投与群	2.4～4.0

産業上の利用可能性

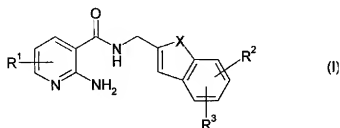
[0396] 本発明によれば、本発明に係るポリジン誘導体(I)もしくはその塩またはそれらの水

和物は、1)細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示し、さらに、2)物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防または治療剤として極めて有用である。

請求の範囲

[1] 下式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[化28]



式中、Xは、酸素原子、硫黄原子または—NH—を意味し；

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、または置換基群aより選択される任意の基を意味し；

R²およびR³は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、または置換基群cより選択される任意の基を意味する。ただし、R²およびR³が同時に水素原子である場合を除く。

[置換基群a]

C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₆ アルケニルオキシ基、C₂₋₆ アルキニルオキシ基、C₃₋₈ シクロアルコキシ基、C₁₋₆ アルコキシC₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキル基、モノーC₁₋₆ アルキルアミノ基、モノーC₂₋₆ アルケニルアミノ基、モノーC₂₋₆ アルキニルアミノ基、モノーC₃₋₈ シクロアルキルアミノ基、モノーC₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキルアミノ基、ジーC₁₋₆ アルキルアミノ基、C₁₋₆ アルキルカルボニル基、およびC₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル基

ただし、置換基群aに記載の各基は、以下の置換基群bより選択される任意の基を1ないし3個有していてもよい。

[置換基群b]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、C₁₋₆ アルキル基、C₆₋₁₀ アリール基、5〜10員ヘテロ環式基、C₁₋₆ アルコキシ基、およびアミノスルホニル基

[置換基群c]

C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキル基、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルキル基、5～10員ヘテロ環C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₆ アルケニルオキシ基、C₂₋₆ アルキニルオキシ基、C₆₋₁₀ アリールオキシ基、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルコキシ基、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルコキシ基、C₆₋₁₀ アリールオキシC₁₋₆ アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルコキシ基、モノーC₆₋₁₀ アリールアミノ基、モノーC₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルキルアミノ基、C₆₋₁₀ アリールオキシC₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル基、および5～10員ヘテロ環オキシC₁₋₆ アルキル基

ただし、置換基群cに記載の各基は、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基およびC₁₋₆ アルコキシ基からなる群から選ばれる基を1ないし3個有していてもよい。

- [2] R¹が水素原子、アミノ基、またはC₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル基である請求項1に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [3] R¹が水素原子、アミノ基、またはメキシメチル基である請求項1に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- [4] R²およびR³が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、または置換基群c-1より選択される任意の基である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群c-1]

C₁₋₆ アルキル基、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₆ アルケニルオキシ基、C₂₋₆ アルキニルオキシ基、C₆₋₁₀ アリールオキシ基、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルコキシ基、C₆₋₁₀ アリールC₁₋₆ アルコキシ基、C₆₋₁₀ アリールオキシC₁₋₆ アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルコキシ基、およびC₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル基

ただし、置換基群c-1に記載の各基は、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基およびC₁₋₆ アルコキシ基からなる群から選ばれる基を1ないし3個有していてもよい。

- [5] R²およびR³が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、または置換基群c-2より選択される任意の基である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物もしくは

その塩またはそれらの水和物。

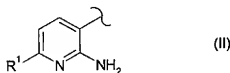
[置換基群c-2]

ブチル基、ベンジル基、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソブトキシ基、4-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、アリルオキシ基、3-メチル-ブト-2-エニルオキシ基、ブト-2-エニルオキシ基、プロブ-2-イニルオキシ基、ブト-2-イニルオキシ基、フェノキシ基、シクロプロピルメキシ基、フェノキシエトキシ基、ベンジルオキシ基、2-フルオロ-ベンジルオキシ基、3-フルオロ-ベンジルオキシ基、4-フルオロ-ベンジルオキシ基、2-クロロ-ベンジルオキシ基、テトラヒドロピラン-2-イルメキシ基、2-ピリジルメキシ基、3-ピリジルメキシ基、4-ピリジルメキシ基、メキシエトキシ基、エトキシエトキシ基、メキシメチル基、およびエトキシメチル基

- [6] R^2 および R^3 のいずれか一方のみが水素原子である請求項4または5に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

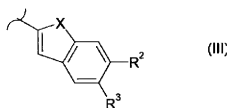
- [7] R^1 の結合位置が下式(II)の部分構造で表される位置である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[化29]



- [8] R^2 および R^3 の結合位置が下式(III)の部分構造で表される位置である請求項1ないし7のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

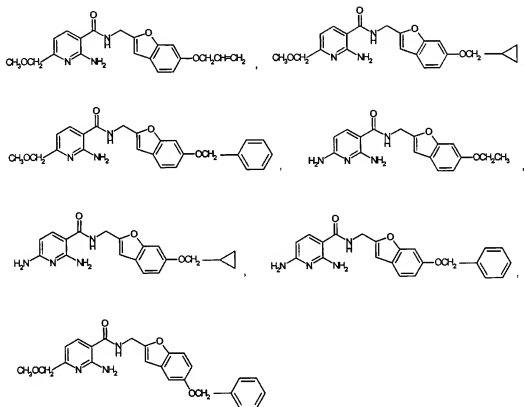
[化30]



[9] Xが酸素原子である請求項1ないし8のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[10] 以下の化合物からなる群から選ばれる一の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[化31]



[11] 請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

[12] 請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬。

[13] 請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗真菌剤。

[14] 請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を予防および／または治療する方法。

- [15] 抗真菌剤の製造のための請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/306422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12 (2006.01), A61K31/455 (2006.01), A61P31/10 (2006.01), C07D405/12 (2006.01), C07D405/14 (2006.01), C07D409/12 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/455, A61P31/10, C07D401/12, C07D405/12, C07D405/14, C07D409/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-504336 A (Zenaca Ltd.), 11 April, 2000 (11.04.00), & WO 1997/028128 A1 & EP 880501 A1	1-13, 15
A	JP 64-3162 A (Tokuyama Soda Co., Ltd.), 06 January, 1989 (06.01.89), (Family: none)	1-13, 15
A	WO 2003/068232 A1 (PFIZER LTD.), 21 August, 2003 (21.08.03), & JP 2005-522449 A & EP 1476157 A1	1-13, 15
A	WO 2003/068235 A1 (PFIZER LTD.), 21 August, 2003 (21.08.03), & JP 2005-522450 A & EP 1476158 A1	1-13, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date, but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
31 May, 2006 (31.05.06)

Date of mailing of the international search report
06 June, 2006 (06.06.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/306422

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-284766 A (Pfizer Products Inc.), 03 October, 2002 (03.10.02), & EP 1229034 A1 & US 2002/0111495 A1	1-13, 15
P, X	WO 2005/033079 A1 (Eisai Co., Ltd.), 14 April, 2005 (14.04.05), (Family: none)	1-13, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/306422

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 14 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1 (iv), to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D401/12 (2006.01), A61K31/455 (2006.01), A61P31/10 (2006.01), C07D405/12 (2006.01), C07D405/14 (2006.01), C07D409/12 (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K 31/455, A61P 31/10, C07D 401/12, C07D 405/12, C07D 405/14, C07D 409/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 6 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2000-504336 A (ゼネカ・リミテッド) 2 0 0 0 . 0 4 . 1 1 & WO 1997/028128 A1 & EP 880501 A1	1 - 1 3 , 1 5
A	JP 64-3162 A (徳山曹達株式会社) 1 9 8 9 . 0 1 . 0 6 (ファミリーなし)	1 - 1 3 , 1 5
A	WO 2003/068232 A1 (PFIZER LIMITED) 2 0 0 3 . 0 8 . 2 1 & JP 2005-522449 A & EP 1476157 A1	1 - 1 3 , 1 5

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

3 1 . 0 5 . 2 0 0 6

国際調査報告の発送日

0 6 . 0 6 . 2 0 0 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関二丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

清野 千秋

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

3 6 3 4

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2003/068235 A1 (PFIZER LIMITED) 2003.08.21 & JP 2005-522450 A & EP 1476158 A1	1-13, 15
A	JP 2002-284766 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2002.10.03 & EP 1229034 A1 & US 2002/0111495 A1	1-13, 15
P, X	WO 2005/033079 A1 (エーザイ株式会社) 2005.04.14 (ファミリーなし)	1-13, 15

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1.4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 1.4 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。